



GUYTON & HALL

TRATAT DE FIZIOLOGIE A OMULUI

JOHN E. HALL

CALLISTO

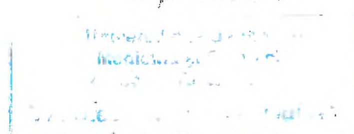
EDIȚIA A 13-A

Guyton & Hall
Tratat de Fiziologie a Omului

John E. Hall, PhD

Arthur C. Guyton Professor and Chair
Department of Physiology and Biophysics
Director, Mississippi Center for Obesity Research
University of Mississippi Medical Center
Jackson, Mississippi

Editori:
Dr. Gh. P. Cuculici
Dr. Anca W. Gheorghiu





Editura Medicală
CALLISTO
www.callisto.ro

ELSEVIER

Ediție originală publicată de către:
Elsevier Inc.
1600 John F. Kennedy Blvd.
Ste 1800
Philadelphia, PA 19103-2899

cu titlul:
Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, Thirteenth edition ISBN 978-1-4557-7005-2

Distribuție:
CALLISTO
Tel: 0040 21 242 07 91
Fax: 0040 21 243 30 22
office@callisto.ro
www.callisto.ro

NOTĂ

Cunoștințele și practica medicală cunosc o evoluție continuă. Pe măsură ce rezultatele noilor cercetări devin disponibile, practica medicală, strategia terapeutică precum și terapia medicamentoasă se modifică în concordanță. Cititorul este îndrumat să verifice cele mai recente informații despre (i) procedurile descrise sau (ii) produsele medicamentoase fabricate de fiecare producător în parte, doza sau formula recomandată, metoda și durata de administrare precum și contraindicațiile. Responsabilitatea practicianului, bazându-se pe experiența personală și cunoașterea pacientului, este de a stabili diagnosticul și de a determina dozajul precum și cel mai potrivit tratament pentru fiecare pacient în parte și, de asemenea, de a aplica toate măsurile de siguranță necesare. Prin nicio formă de interpretare a legii, Casa de Editură sau autorii nu sunt responsabili pentru orice daune consecutive utilizării informației cuprinse în această carte.

Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României
HALL, JOHN E.
Guyton & Hall: Tratat de fiziologie a omului/John E. Hall; Arthur C. Guyton; ed.: dr. Gh. P. Cuculici, dr. Anca W. Gheorghiu. - Ed. a 13-a reviz. - București: Editura Medicală Callisto, 2018
Conține bibliografie - index
ISBN 978-606-8043-34-0

I. Guyton, Arthur C
II. Cuculici, Gheorghe P (ed.)
III. Gheorghiu, Anca W (ed.)

612

Familiei mele

Pentru susținerea generoasă, răbdarea și înțelegerea și nu în ultimul rând pentru dragostea pe care mi-au oferit-o

Lui

Arthur C. Guyton

Pentru cercetările sale inovatoare și imaginative
Pentru dedicația către activitatea educațională
Pentru promovarea entuziasmului și plăcerii studiului fiziologiei
Pentru rolul său de mentor și model de existență

SUB COORDONAREA

Profesor Dr. Nicolae D. Ceamitru
Disciplina Fiziopatologie
Universitatea Ovidius Constanța

Profesor Dr. Simona Clichici
Disciplina Fiziologie
Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca

Profesor Dr. Dumitru Ferechide
Disciplina Fiziologie
Universitatea de Medicină și Farmacie Carol Davila București

Profesor Dr. Gabriela Adriana Filip
Disciplina Fiziologie
Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca

Profesor Dr. Șoimița Suciu
Disciplina Fiziologie
Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca

Șef lucrări Dr. Cristian Cezar Login
Disciplina Fiziologie
Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca

Șef lucrări Dr. Lupușoru Mircea Ovidiu Denis
Disciplina Fiziologie I
Universitatea de Medicină și Farmacie Carol Davila București

Șef lucrări Dr. Daniela-Rodica Mitrea
Disciplina Fiziologie
Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca

Asistent universitar Dr. Lupușoru Gabriela Elena
Disciplina Nefrologie - Institutul Clinic Fundeni
Universitatea de Medicină și Farmacie Carol Davila București

Dr. Mihalcea Răzvan
Spitalul Clinic Colțea

Prefață

Prima ediție a *Tratatului de Fiziologie a Omului* a fost scrisă de Arthur C. Guyton cu aproape 60 de ani în urmă. Spre deosebire de majoritatea tratatelor medicale, care au de obicei peste 20 de autori, primele opt ediții ale *Tratatului de Fiziologie a Omului* au fost scrise integral de Dr. Guyton, iar timp de aproape 40 de ani fiecare ediție nouă a fost publicată fără a exista întârzieri. Unul dintre principalele motive ale succesului fără precedent al cărții a fost capacitatea extraordinară a autorului de a explica principii complexe de fiziologie într-un limbaj ușor de înțeles de către studenți. Autorul a urmărit instruirea în domeniul fiziologiei a studenților și nu impresionarea colegilor de specialitate.

Am avut privilegiul de a lucra împreună cu Dr. Guyton timp de aproape 30 de ani și totodată onoarea de a contribui la redactarea edițiilor a 9-a și a 10-a. După dispariția tragică a Dr. Guyton într-un accident de automobil în anul 2003, mi-am asumat responsabilitatea de a continua și completa edițiile următoare.

În această ediție a *Tratatului de Fiziologie a Omului* scopul este același ca și la edițiile anterioare - de a explica, într-un limbaj ușor de înțeles de către studenți, modul în care diferitele celule, țesuturi și organe ale corpului uman funcționează împreună pentru a menține viabilitatea organismului.

Sarcina a fost dificilă și totodată captivantă datorită faptului că acumularea rapidă a cunoștințelor de fiziologie continuă să explice tot mai multe mistere ale funcționării organismului uman. Au fost puse la punct numeroase tehnici noi de studiu al fiziologiei moleculare și celulare. Progresele făcute în domeniul fiziologiei moleculare și celulare au făcut posibilă explicarea multor principii de fiziologie utilizând terminologia caracteristică biologiei moleculare și fizicii moleculare, astfel încât ele nu mai reprezintă o simplă enumerare de fenomene biologice separate și neclare.

Tratatul de Fiziologie a Omului nu se dorește a fi un compendiu al celor mai recente progrese în fiziologie. Este o carte care a fost scrisă astfel încât să continue tradiția de a se adresa studenților. Volumul se concentrează pe principiile de bază ale fiziologiei, necesare pentru o carieră în profesiunile medicale - în medicină, stomatologie și asistență medicală - dar și pentru studii postuniversitare în biologie și științe medicale. Tratatul este de asemenea util medicilor și tuturor celor ce lucrează în domeniul sanitar care doresc să își reactualizeze principiile fundamentale necesare înțelegerii fiziopatologiei bolilor.

În această ediție am încercat să păstrez aceeași organizare unificată a textului care a fost apreciată de studenți în trecut și să mă asigur că tratatul este suficient de cuprinzător încât studenții să dorească a-l utiliza ulterior ca bază pentru carierele lor profesionale.

Speranța mea este ca acest tratat să ilustreze măreția organismului uman și a numeroaselor funcții ale acestuia și să-i stimuleze pe studenți să continue studiul fiziologiei pe parcursul vieții lor profesionale. Fiziologia realizează legătura între științele fundamentale și medicină. Frumusețea incontestabilă a acestei științe constă în faptul că integrează funcțiile separate ale tuturor celulelor, țesuturilor și organelor în ansamblul unitar care este organismul uman. Corpul uman reprezintă mult mai mult decât suma părților sale componente, iar la baza vieții se află această funcționare integrată și nu doar acțiunile individuale ale diferitelor părți ale corpului.

Se poate naște o întrebare importantă: "Cum se realizează coordonarea organelor și a sistemelor separate, astfel încât întregul organism poate funcționa în mod normal?". Din fericire, organismele noastre dispun de o rețea vastă de sisteme de control prin feedback ce contribuie la dobândirea stării de echilibru în absența căreia viața nu ar fi posibilă. Această formă de control deosebit de elaborat este denumită de fiziologi *homeostazie*. În caz de boală, echilibrele funcționale sunt puternic modificate și homeostazia este afectată. Iar când fie și numai un singur parametru atinge o valoare critică, viabilitatea întregului organism nu mai poate fi menținută. Așadar, unul dintre scopurile acestui tratat este de a pune accentul pe eficacitatea mecanismelor homeostatice ale organismului, precum și de a prezenta modificările acestora în diferitele stări patologice.

Un alt obiectiv a fost acela de a fi cât mai exact în prezentarea ideilor. Am ținut cont de sugestiile și criticile oferite de numeroși fiziologi, studenți și clinicieni din întreaga lume și am căutat să le ofer cititorilor informații exacte și un text echilibrat. Cu toate acestea, din cauza probabilității crescute de apariție a erorilor atunci când se lucrează cu un volum atât de mare de informație, îi rog pe toți cititorii să îmi comunice orice greșeală sau inadvertență pe care o descoperă. Fiziologii înțeleg importanța feedback-ului pentru

funcționarea adecvată a organismului uman; feedback-ul este de asemenea important pentru creșterea continuă a calității unui tratat de fiziologie. Le mulțumesc tuturor celor care au contribuit deja în acest sens.

Trebuie explicate pe scurt câteva particularități ale ediției a 13-a. Deși numeroase capitole au fost revizuite pentru a include principii noi de fiziologie, lungimea textului a fost monitorizată îndeaproape pentru a limita dimensiunile cărții, astfel încât aceasta să poate fi utilizată ușor în cadrul cursurilor de fiziologie pentru studenții la medicină și pentru specialiștii din domeniul sanitar. Multe dintre figuri au fost redesenate și sunt acum în policromie. Referințele au fost alese ținând cont în primul rând de prezentarea principiilor de fiziologie, de calitatea propriilor referințe și de accesibilitate. Majoritatea referințelor selectate provin din reviste științifice publicate recent și pot fi accesate gratuit pe site-ul PubMed la adresa http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/. Utilizarea acestor referințe, precum și a trimiterilor pe care le conțin, îi va oferi studentului informații despre aproape toate aspectele fiziologiei medicale.

În încercarea de a fi cât mai concis, a fost necesar, din păcate, ca prezentarea multor principii de fiziologie să o fac mai simplificată și mai dogmatică decât mi-aș fi dorit. Cu toate acestea, referințele bibliografice pot fi utilizate pentru a descoperi mai multe despre întrebările fără răspuns și controversele care rămân în înțelegerea funcțiilor complexe ale organismului uman în condiții de sănătate și de boală.

O altă caracteristică a materialului este reprezentată de scrierea informațiilor cu litere de dimensiuni diferite. Tot ce este scris cu litere mai mari reprezintă informații fundamentale de fiziologie, de care studenții vor avea nevoie în practic toate activitățile și studiile lor medicale. Textul scris cu litere mici și marcat fond cu albastru deschis este de mai multe tipuri: (1) informații anatomice, chimice și de alt tip necesare pentru înțelegerea capitolului respectiv, însă pe care studenții le vor aprofunda în detaliu la alte discipline; (2) informații de fiziologie cu importanță specială pentru anumite domenii ale medicinei clinice; și (3) informații ce vor fi utile acelor studenți care vor dori să studieze în profunzime un anumit mecanism fiziologic.

Doresc să le mulțumesc tuturor celor care au contribuit la pregătirea acestui tratat, cum sunt colegii mei din Departamentul de Fiziologie și Biofizică de la Centrul Medical al Universității din Mississippi, care au oferit sugestii excelente. Informații despre membrii facultății noastre și o scurtă descriere a activității de cercetare și educaționale a departamentului pot fi găsite accesând http:/physiology.umc.edu/. Le sunt de asemenea recunoscător lui Stephanie Lucas pentru serviciile excelente de secretariat și lui James Perkins pentru ilustrațiile de excepție. Michael Schenk și Walter (Kyle) Cunningham au contribuit de asemenea la multe dintre ilustrații. Le mulțumesc și lui Elyse O'Grady, Rebecca Gruliow, Carrie Stetz și întregii echipe Elsevier pentru excelența de care au dat dovadă în plan editorial și redacțional.

În final, îi sunt profund îndatorat lui Arthur Guyton pentru marea onoare de a putea contribui la *Tratatul de Fiziologie a Omului* în ultimii 25 de ani, pentru cariera extraordinară pe care m-a ajutat să o am în domeniul fiziologiei, pentru prietenia sa, și pentru inspirația pe care le-a oferit-o tuturor celor care l-au cunoscut.

John E. Hall

Cuprins

PARTEA X

Sistemul nervos: B. Sensibilitățile speciale

PARTEA XI

Sistemul nervos: C. Neurofiziologie motorie și integrativă

PARTEA XV
Fiziologie sportivă



PARTEA I

Introducere în fiziologie: celula și fiziologie generală

CUPRINS



Organizarea funcțională a organismului uman și controlul "mediului intern"

Fiziologia este știința care încearcă să explice mecanismele fizice și chimice responsabile pentru originea, dezvoltarea și evoluția vieții. Fiecare formă de viață, de la cel mai simplu virus până la cel mai mare arbore sau până la complicatul organism uman, are propriile caracteristici funcționale. Din acest motiv, domeniul fiziologiei poate fi împărțit în fiziologia virusurilor, fiziologia bacteriilor, fiziologie celulară, fiziologia plantelor, fiziologia animalelor nevertebrate, fiziologia animalelor vertebrate, fiziologia mamiferelor, fiziologia omului precum și multe alte subdiviziuni.

Fiziologia omului. Știința numită *fiziologia omului* încearcă să explice caracteristicile și mecanismele specifice organismului uman care fac din acesta o formă de viață. Faptul că supraviețuim este rezultatul unor sisteme de control complexe. Foamea determină ființa umană să caute hrană, iar frica să caute un loc de refugiu. Senzația de frig o face să caute căldură, iar alte mecanisme determină dorința de a trăi în colectivitate și de a se reproduce. Faptul că omul este o ființă dotată cu percepție, sentimente și conștiință reprezintă o parte din această secvență automată de supraviețuire; aceste atribute speciale îi permit să existe într-o largă varietate de condiții care în alte circumstanțe ar face viața imposibilă.

CELULELE REPREZINTĂ UNITĂȚILE ELEMENTARE ALE ORGANISMULUI

În cazul organismului uman unitatea de bază a vieții este celula. Fiecare organ este un ansamblu de celule diferite asociate prin structuri intercelulare de susținere. Fiecare tip de celulă este adaptat special pentru a îndeplini una sau mai multe funcții particulare. De exemplu eritrocitele, aflate în organismul uman în număr de aproximativ 25 de trilioane, transportă oxigen de la plămâni la țesuturi. Pe lângă celulele menționate anterior, care sunt cel mai răspândit tip de celule din organism, sunt prezente aproximativ 75 de trilioane de celule diferite de acestea care îndeplinesc alte funcții. Prin urmare, întregul organism cuprinde aproape 100 de trilioane de celule.

Deși majoritatea celulelor organismului diferă semnificativ una de alta, toate prezintă anumite caracteristici fundamentale asemănătoare. De exemplu, oxigenul reacționează cu glucidele, lipidele și proteinele eliberând energia necesară funcționării tuturor celulelor. Mai mult, mecanismele chimice prin care substanțele nutritive sunt transformate în energie sunt fundamental aceleași în toate tipurile de celule, iar acestea din urmă eliberează produșii rezultați din reacțiile chimice care au loc în interiorul lor în lichidele din jur.

Aproape toate celulele au capacitatea de a se reproduce, generând celule de același tip. Din fericire, acest mecanism permite ca în urma distrugerii unor celule particulare, celulele de acel tip rămase să se reproducă până la regenerare completă.

LICHIDUL EXTRACELULAR - "MEDIUL INTERN" AL ORGANISMULUI

Aproximativ 60% din organismul uman adult este reprezentat de lichide, în principal soluție apoasă de ioni și alte substanțe. Deși cea mai mare parte a acestui lichid se află în interiorul celulelor și este numit *lichid intracelular*, aproape o treime este localizat în afara lor și se numește *lichid extracelular*. Lichidul extracelular este în permanentă mișcare în interiorul organismului, fiind transportat rapid în sângele circulant, iar ulterior este distribuit între sânge și lichidele tisulare prin difuziune prin peretele capilar.

În lichidul extracelular se află ionii și substanțele nutritive necesare pentru menținerea integrității celulare. Prin urmare, toate celulele se află în același mediu de viață – lichidul extracelular. Din acest motiv el se numește și *mediul intern* al organismului sau *milieu intérieur*, termen introdus în urmă cu peste 150 de ani de marele fiziolog francez al secolului al XIX-lea Claude Bernard (1813–1878).

Celulele supraviețuiesc și își îndeplinesc funcțiile particulare atât timp cât în mediul intern al organismului sunt prezente concentrații corespunzătoare de oxigen, glucoză, diferite tipuri de ioni, aminoacizi, lipide și alți constituenți.

Diferențele dintre lichidul extracelular și cel intracelular. Lichidul extracelular conține cantități mari de *ioni de sodiu, clor* și *bicarbonat*, precum și substanțe nutritive celulare cum ar fi *oxigenul, glucoza, acizii grași* și *aminoacizii*. Conține de asemenea *dioxid de carbon* care este transportat de la celule la plămâni pentru a fi eliminat, precum și alți produși ai metabolismului celular care sunt transportați la rinichi, de unde sunt excretați.

Lichidul intracelular diferă semnificativ de cel extracelular; de exemplu, conține cantități importante de *ioni de potasiu, magneziu* și *fosfat* față de lichidul extracelular în care predomină ionii de sodiu și clor. Diferența dintre concentrația ionilor în lichidul extracelular și cel intracelular este

menținută prin mecanisme speciale de transport al ionilor prin membranele celulare. Aceste procese de transport sunt discutate în Capitolul 4.

HOMEOSTAZIA – MENȚINEREA RELATIV CONSTANTĂ A MEDIULUI INTERN

În anul 1929 fiziologul american Walter Cannon (1871–1945) a introdus termenul *homeostazie* pentru a descrie *menținerea relativ constantă a condițiilor mediului intern.* Absolut toate organele și țesuturile organismului îndeplinesc funcții care ajută la menținerea acestor condiții relativ constante. De exemplu, plămânii furnizează oxigen lichidului extracelular pentru a înlocui oxigenul utilizat de celule, rinichii mențin constantă concentrația ionilor, iar aparatul gastrointestinal asigură substanțele nutritive.

Cantitatea în care se găsesc în organism diferiți ioni, substanțe nutritive, produși de metabolism și alți compuși este reglată în mod obișnuit în cadrul unui interval de valori și nu ca valoare fixă. Pentru unii constituenți acest interval este extrem de îngust; de exemplu, variația concentrației ionilor de hidrogen din sânge este în mod normal mai mică de 5 *nanomoli*/litru (0,000000005 moli/litru). De asemenea concentrația sanguină a sodiului este reglată foarte exact, variind în mod obișnuit cu doar câțiva *milimoli*/litru chiar dacă aportul acestui electrolit se modifică foarte mult, dar aceste variații ale concentrației de sodiu sunt de cel puțin un milion de ori mai mari decât cele ale ionilor de hidrogen.

Organismul dispune de mecanisme de control foarte puternice care mențin concentrația ionilor de sodiu și hidrogen precum și pe cea a majorității ionilor, substanțelor nutritive și a altor substanțe din organism la un nivel care permite celulelor, țesuturilor și organelor să-și exercite funcțiile normale în ciuda variațiilor semnificative ale mediului înconjurător și a dezechilibrelor cauzate de leziuni și îmbolnăvire.

O mare parte a acestui text se concentrează asupra modului în care fiecare organ sau țesut contribuie la homeostazie. Funcționarea normală a organismului necesită acțiunea integrată a celulelor, țesuturilor, organelor precum și a multiplelor sisteme de control nervos, umoral și local care contribuie împreună la homeostazie și la asigurarea unei stări de sănătate corespunzătoare.

Boala este considerată o stare în care homeostazia este perturbată. Cu toate acestea, chiar și în prezența bolii, mecanismele homeostatice continuă să acționeze și să mențină funcțiile vitale prin multipe strategii de compensare. În unele cazuri, aceste mecanisme compensatorii pot produce la rândul lor disfuncții organice importante, ceea ce face dificilă diferențierea cauzei primare a bolii de răspunsurile compensatorii. De exemplu, afecțiunile care reduc capacitatea rinichiului de a elimina sarea și apa pot conduce la creșterea presiunii arteriale, care la început ajută la revenirea la normal a excreției cu menținerea echilibrului dintre aport și excreție renală. Acest efect este necesar pentru menținerea vieții, dar cu timpul menținerea unei presiuni arteriale crescute poate provoca leziuni la nivelul unor organe, inclusiv al rinichiului, ceea ce va întreține și amplifica presiunea arterială și leziunile renale. Astfel, mecanismele compensatorii homeostatice, care sunt consecința unei leziuni, boli sau a unor presiuni exercitate de mediu asupra organismului, pot reprezenta un "compromis" necesar pentru menținerea funcțiilor vitale ale organismului, dar care pe termen lung pot contribui la apariția unor disfuncții suplimentare. Disciplina numită *fiziopatologie* încearcă să explice modul în care diferite procese fiziologice sunt perturbate în cadrul unei boli sau leziuni.

Acest capitol descrie diferite sisteme funcționale ale organismului și contribuția lor la homeostazie; ulterior se va discuta pe scurt teoria elementară a sistemelor de control ale organismului care permit sistemelor funcționale să acționeze în interdependență.

SISTEMUL DE TRANSPORT ȘI DISTRIBUȚIE A LICHIDULUI EXTRACELULAR – SISTEMUL CIRCULATOR SANGUIN

Lichidul extracelular este transportat la nivelul întregului organism în două etape. Prima etapă constă în circulația sângelui în organism prin vasele de sânge, iar a doua în transportul lichidului din capilarele sanguine în *spațiul intercelular* aflat între celulele unui țesut.

În **Figura 1–1** este prezentată circulația sanguină generală. Întreaga cantitate de sânge din circulație parcurge în întregime circuitul sanguin în medie o dată pe minut dacă organismul este în repaus, și de până la șase ori pe minut dacă persoana depune un efort intens.

Deoarece sângele trece prin capilarele sanguine, între componenta plasmatică a sângelui și lichidul interstițial care umple spațiile intercelulare are loc un schimb continuu de lichid extracelular. Acest proces este ilustrat în **Figura 1-2**. Peretele capilar este permeabil pentru majoritatea moleculelor din plasma sanguină, cu excepția proteinelor plasmatice care au dimensiuni prea mari pentru a traversa ca atare capilarele. Astfel, mari cantități de lichid și substanțele dizolvate în acesta vor *difuza* în ambele direcții între sânge și spațiile tisulare, așa cum arată săgețile. Procesul de difuziune este produs de mișcarea cinetică a moleculelor, atât în plasmă cât și în lichidul interstițial. Prin urmare, atât lichidul cât și moleculele dizolvate în acesta se află în mișcare și expansiune continuă în toate direcțiile, în plasmă și lichidul din spațiile intercelulare precum și prin porii capilari. Câteva celule sunt localizate la distanță de cel mult 50 de microni de capilar, ceea ce permite difuziunea aproape a tuturor substanțelor din capilar în celulă în câteva secunde. Astfel, lichidul extracelular din întregul organism – atât cel plasmatic cât și cel interstițial – este în permanență amestecat și astfel este menținută omogenitatea acestuia la nivelul întregului corp.

ORIGINEA SUBSTANȚELOR NUTRITIVE DIN LICHIDUL EXTRACELULAR

Sistemul respirator. În **Figura 1–1** se arată că la fiecare pasaj al sângelui prin organism, acesta circulă și prin plămâni. Sângele leagă *oxigenul* la nivelul alveolelor, îmbogățindu-se astfel în oxigen, necesar proceselor celulare. Membrana dintre alveole și lumenul capilarelor pulmonare, *membrana alveolară*, are grosimea de numai 0,4–2,0 microni, iar

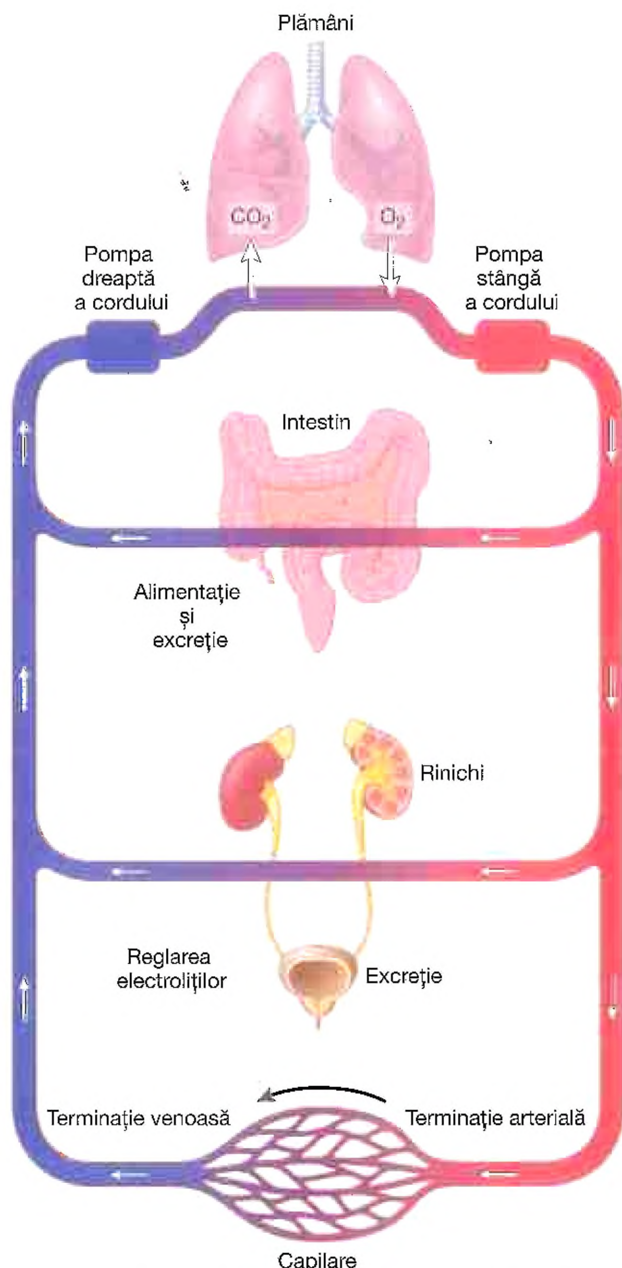


Figura 1-1. Organizarea generală a sistemului circulator.

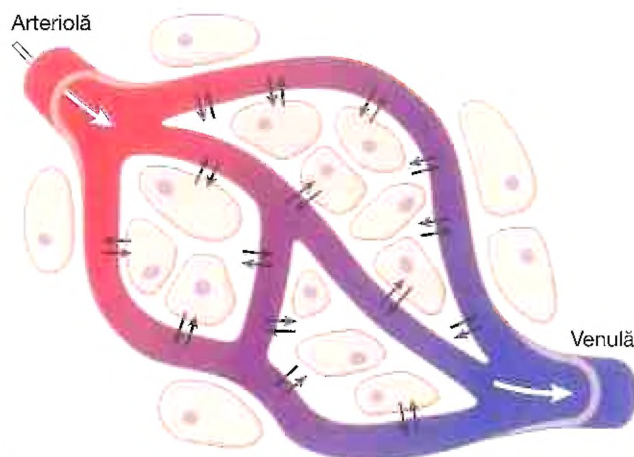


Figura 1-2. Difuziunea lichidului și a compușilor dizolvați în acesta prin pereții capilari și spațiile interstițiale.

oxigenul difuzează rapid în sânge prin deplasarea moleculelor prin această membrană.

Tubul digestiv. O mare parte din sângele pompat de inimă traversează peretele tubului gastrointestinal. La acest nivel sunt absorbite în lichidul sanguin extracelular diferite substanțe nutritive dizolvate, provenite din aportul alimentar, inclusiv *glucide, acizi grași* și *aminoacizi.*

Ficatul și alte organe cu funcție predominant metabolică. Substanțele absorbite din tubul gastrointestinal nu pot fi toate utilizate sub forma inițială de către celule. La nivelul ficatului, compoziția chimică a unui mare număr din aceste substanțe este modificată la forme mai ușor de utilizat, după care alte țesuturi ale organismului – celulele adipoase, mucoasa gastrointestinală, rinichii și glandele endocrine – intervin în modificarea sau stocarea substanțelor absorbite până când acestea vor fi utilizate. Ficatul asigură, de asemenea, eliminarea unor produși de metabolism rezultați în organism și a substanțelor toxice ingerate.

Sistemul musculoscheletic. Se pune întrebarea cum contribuie sistemul musculoscheletic la homeostazie. Răspunsul este evident și simplu: dacă nu ar exista mușchii, organismul nu s-ar putea deplasa pentru a obține hrana necesară supraviețuirii. Sistemul musculoscheletic asigură și motilitatea cu scopul protejării împotriva factorilor nocivi din mediu, în lipsa căreia întregul organism, împreună cu mecanismele sale homeostatice, ar putea fi distrus.

ELIMINAREA PRODUȘILOR FINALI DE METABOLISM

Eliminarea dioxidului de carbon de către plămâni. Simultan cu legarea oxigenului în plămâni, dioxidul de carbon este eliberat din sânge în alveolele pulmonare; mișcarea bidirecțională a aerului respirat transportă dioxidul de carbon către atmosferă. Acesta reprezintă produsul de metabolism aflat în cantitatea cea mai mare.

Rinichii. Trecerea sângelui prin rinichi conduce la eliminarea din plasmă a majorității substanțelor care nu sunt utile organismului, în afară de dioxidul de carbon. Acestea cuprind diferiți produși finali ai metabolismului celular, cum ar fi ureea și acidul uric; de asemenea, excesul de apă și ioni proveniți din alimentație și acumulați în lichidul extracelular.

Rinichii își îndeplinesc funcția prin filtrarea, în prima etapă, a unei mari cantități de plasmă prin capilarele glomerulare în tubi, după care reabsorb în sânge substanțele utile organismului cum ar fi glucoza, aminoacizii, cantități de apă corespunzătoare, precum și mare parte din ioni.

Majoritatea substanțelor care nu sunt necesare organismului, în special produșii finali de metabolism de tipul ureei, prezintă reabsorbție minimă, fiind eliminați în urină prin tubii renali.

Tubul digestiv. Materiile nedigerate care intră în tubul digestiv precum și unii produși finali ai metabolismului sunt eliminați prin materiile fecale.

Ficatul. Printre funcțiile ficatului se numără și cea de detoxifiere sau de eliminare din organism a unui mare număr de medicamente și substanțe chimice ingerate. Ficatul secretă în bilă o mare parte din acești produși de degradare pentru a fi apoi eliminați prin materiile fecale.

REGLAREA FUNCȚIILOR ORGANISMULUI

Sistemul nervos. Sistemul nervos este alcătuit din trei componente principale: *componenta senzorială aferentă*, *sistemul nervos central* (sau *porțiunea integrativă*) și *componenta motorie eferentă*. Receptorii senzoriali detectează starea organismului sau pe cea a mediului înconjurător. De exemplu, receptorii cutanați avertizează persoana ori de câte ori un obiect atinge orice zonă a tegumentului. Ochii sunt organe senzoriale care oferă individului imaginea vizuală a zonei din jur. Urechile sunt de asemenea organe senzoriale. Sistemul nervos central este alcătuit din creier și măduva spinării. Creierul stochează informații, generează gânduri, este sursa aspirațiilor și ambiției, și determină reacțiile organismului ca răspuns la senzații. Impulsurile corespunzătoare sunt transmise ulterior prin componenta motorie efectoare a sistemului nervos pentru a da curs intențiilor individului.

Sistemul vegetativ (autonom) reprezintă un segment important al sistemului nervos. Acesta operează la nivel subconștient și controlează multe funcții ale organelor interne, printre care funcția de pompă a cordului, peristaltismul intestinal și secreția majorității glandelor.

Sistemul hormonal. În organism există opt *glande endocrine* principale precum și câteva organe și țesuturi care secretă substanțe chimice numite *hormoni*. Aceștia sunt transportați prin intermediul lichidului extracelular în alte regiuni ale corpului unde reglează funcționarea diferitelor celule. De exemplu, *hormonii tiroidieni* amplifică intensitatea majorității reacțiilor chimice din toate tipurile de celule, ceea ce contribuie la stabilirea nivelului optim de activitate a organismului. *Insulina* controlează metabolismul glucozei; *hormonii corticosuprarenalei* intervin în stabilirea nivelului ionilor de sodiu și potasiu și în metabolismul proteinelor; iar *hormonul paratiroidian* (*parathormonul*) controlează nivelul de calciu și fosfor din oase. În felul acesta hormonii asigură un sistem de reglare a organismului complementar sistemului nervos. Sistemul nervos reglează în special activitatea musculară și secretorie a organismului, în timp ce sistemul hormonal reglează mai ales funcțiile sale metabolice. Cele două sisteme funcționează de regulă împreună într-un mod coordonat, asigurând controlul tuturor organelor și sistemelor corpului.

APĂRAREA ORGANISMULUI

Sistemul imunitar. Sistemul imunitar cuprinde celulele albe ale sângelui (leucocitele), celulele tisulare derivate din acestea, timusul, ganglionii limfatici și vasele limfatice care protejează organismul de agenți patogeni cum ar fi bacteriile, virusurile, paraziții și fungii. Sistemul imunitar asigură organismului mecanismele prin care acesta (1) face diferența între propriile celule și celulele sau substanțele străine acestuia și (2) distruge microorganismele patogene fie prin *fagocitoză* fie prin producerea *limfocitelor sensibilizate* sau a proteinelor specializate (e.g. *anticorpi*) care distrug sau neutralizează aceste microorganisme.

Sistemul tegumentar. Tegumentul și anexele sale (părul, unghiile, glandele și alte structuri cutanate) acoperă, ascund și protejează țesuturile și organele mai profunde ale corpului și reprezintă de regulă delimitarea dintre mediul intern al organismului și lumea înconjurătoare. Sistemul tegumentar are rol important și în reglarea temperaturii și excreția produșilor de degradare, dar asigură și interfața senzorială dintre organism și mediul extern. Acest sistem reprezintă în general 12-15% din greutatea corporală.

REPRODUCEREA

În unele cazuri reproducerea nu este considerată o funcție homeostatică. Totuși ajută la menținerea homeostaziei prin generarea unor noi ființe umane care le înlocuiesc pe cele care dispar. Din această perspectivă ar putea părea că termenul homeostazie este utilizat prea permisiv, dar înseamnă de asemenea că la o privire de ansamblu toate structurile organismului sunt în realitate organizate astfel încât să contribuie la menținerea automatismelor și continuității vieții.

SISTEMELE DE CONTROL ALE ORGANISMULUI

Organismul uman deține sute de sisteme de control. Dintre ele, unul din cele mai complicate este cel genetic, care este prezent în toate celulele, având rolul de a asigura controlul funcțiilor intracelulare și extracelulare. Acest subiect este discutat în Capitolul 3.

Multe alte sisteme de control acționează *în cadrul organelor*, controlând funcțiile specifice diferitelor zone ale acestora; altele se manifestă *în întregul organism, controlând relațiile reciproce dintre organe*. De exemplu, sistemul respirator acționează în asociere cu sistemul nervos și reglează concentrația dioxidului de carbon din lichidul extracelular. Ficatul și pancreasul reglează concentrația glucozei din lichidul extracelular, iar rinichii pe cea a hidrogenului, sodiului, potasiului, fosforului și a altor ioni din lichidul extracelular.

EXEMPLE DE MECANISME DE CONTROL

Reglarea concentraţiei oxigenului şi a dioxidului de carbon din lichidul extracelular. Deoarece oxigenul este una din principalele substanţe necesare în reacţiile chimice celulare, organismul deţine un mecanism special de control pentru a menţine constantă concentraţia de oxigen în lichidul extracelular. Acest mecanism depinde mai ales de caracteristicile chimice ale *hemoglobinei*, care este prezentă în toate hematiile. Hemoglobina se combină cu oxigenul atunci când sângele trece prin plămâni. După aceea, când sângele trece mai departe prin capilarele tisulare, hemoglobina, ca urmare a afinităţii sale puternice pentru oxigen, nu îl va elibera în lichidul tisular dacă acesta conţine deja o cantitate suficientă de oxigen. Totuşi, dacă la nivelul lichidului tisular concentraţia oxigenului este prea scăzută, acesta va fi eliberat de hemoglobină în cantitate suficientă pentru a restabili concentraţia adecvată. Astfel, reglarea concentraţiei oxigenului în ţesuturi depinde în principal de caracteristicile chimice ale hemoglobinei. Această reglare este numită *funcţia tampon pentru oxigen a hemoglobinei.*

Concentraţia dioxidului de carbon în lichidul extracelular este reglată în mai multe moduri. Acest compus este unul din produşii finali principali ai reacţiilor oxidative celulare. Dacă întreaga cantitate de dioxid de carbon format în celule s-ar acumula continuu în lichidele tisulare, toate reacţiile care generează energie în celule ar înceta. Din fericire, o concentraţie peste normal a dioxidului de carbon în sânge *stimulează centrul respirator* conducând la respiraţii rapide şi profunde. Acest tip de respiraţie creşte eliminarea dioxidului de carbon şi îndepărtează astfel excesul acestui produs din sânge şi lichidele tisulare. Procesul continuă până la revenirea concentraţiei la normal.

Reglarea presiunii arteriale a sângelui. La reglarea presiunii arteriale a sângelui contribuie mai multe sisteme. Unul din acestea, *sistemul baroreceptor*, reprezintă un exemplu simplu şi relevant de mecanism de control rapid (**Figura 1–3**). La nivelul peretelui zonei de bifurcaţie laterocervicale a arterelor carotide precum şi al arcului aortic toracic sunt prezenţi mulţi receptori nervoşi numiţi *baroreceptori* care sunt stimulaţi de dilatarea peretelui arterial. În momentul în care tensiunea arterială creşte prea mult, baroreceptorii trimit impulsuri nervoase inhibitoare către bulbul rahidian. La acest nivel impulsurile inhibă *centrul vasomotor*, care la rândul său scade numărul impulsurilor transmise de la centrul vasomotor, prin sistemul nervos simpatic, către cord şi vasele de sânge. Lipsa acestor impulsuri produce diminuarea activităţii de pompă a inimii şi dilatarea vaselor sanguine periferice, ceea ce permite trecerea unui flux mai mare de sânge prin vase. Ambele efecte descrise scad presiunea arterială şi o readuc la normal.

Invers, scăderea presiunii arteriale sub nivelul normal relaxează receptorii de presiune şi determină activarea centrului vasomotor peste nivelul obişnuit, ceea ce va determina vasoconstricţie şi creşterea activităţii de pompă a inimii. Scăderea tensiunii arteriale determină de asemenea creşterea ulterioară a acesteia înapoi la normal.

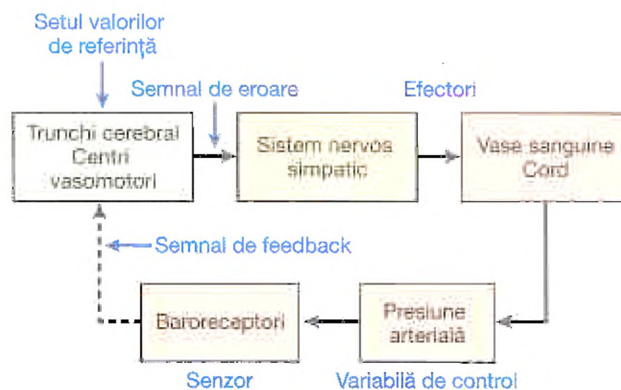


Figura 1-3. Controlul presiunii arteriale prin feedback negativ de către baroreceptorii arteriali. Impulsurile provenite de la organele senzoriale (baroreceptori) sunt transmise la trunchiul cerebral unde sunt comparate cu un set de valori de referinţă. Dacă presiunea arterială creşte peste nivelul normal, această presiune anormală va amplifica numărul impulsurilor nervoase de la receptori la trunchiul cerebral unde impulsurile aferente sunt comparate cu valorile de referinţă, generând un semnal de eroare care duce la scăderea activităţii sistemului nervos simpatic. Reducerea activităţii simpatice determină dilatarea vaselor sanguine şi scade activitatea de pompă a cordului, restabilind valoarea normală a presiunii arteriale.

Limitele normale şi caracteristicile fizice ale componentelor lichidului extracelular

În **Tabelul 1–1** sunt enumerate o parte din componentele importante şi caracteristicile fizice ale lichidului extracelular alături de valorile normale, intervalele de variaţie normală şi limitele maxime admise pentru a nu surveni decesul. Trebuie observat că fiecare dintre aceste intervale este foarte îngust. Starea de boală, leziunile sau anumiţi factori nefavorabili de mediu determină adesea valori în afara acestor intervale.

Cele mai importante sunt limitele dincolo de care anomaliile pot duce la deces. De exemplu, creşterea temperaturii corpului cu numai 7°C (11°F) peste normal conduce la apariţia unui cerc vicios de creştere a metabolismului celular care distruge celulele. Trebuie observat, de asemenea, intervalul îngust de valori pentru echilibrul acido-bazic al organismului, pentru care valoarea normală a pH-ului este de 7,4 iar valorile letale se situează la numai 0,5 unităţi de o pare şi de alta a acesteia. Un alt factor important este concentraţia ionilor de potasiu, întrucât ori de câte ori scade la mai puţin de o treime din normal, individul prezintă o mare probabilitate de a paraliza ca rezultat al incapacităţii sistemului nervos de a conduce impulsurile nervoase. În situaţia opusă, atunci când concentraţia acestor ioni creşte de două-trei ori faţă de normal, există o mare probabilitate ca funcţia miocardului să fie puternic inhibată. De asemenea, în cazul în care concentraţia ionilor de calciu scade sub jumătate faţă de normal, pot surveni contracţii tetanice ale întregului sistem muscular din cauza generării spontane a unor impulsuri nervoase în exces la nivelul nervilor periferici. Când concentraţia glucozei scade sub jumătate din normal, apare iritabilitate nervoasă extremă şi uneori convulsii.

Aceste exemple sugerează importanţa extraordinară şi necesitatea numărului mare de sisteme de control care menţin starea de sănătate a organismului; în absenţa oricăruia dintre ele pot surveni disfuncţii severe sau chiar decesul.

Tabelul 1-1 Componentele și caracteristicile fizice importante ale lichidului extracelular

	Valoare normală	Interval de valori normale	Limita non-letală pe termen scurt	Unitate
Oxigen (sânge venos)	40	35-45	10-1000	mm Hg
Dioxid de carbon (sânge venos)	45	35-45	5-80	mm Hg
Ioni de sodiu	142	138-146	115-175	mmol/l
Ioni de potasiu	4,2	3,8-5,0	1,5-9,0	mmol/l
Ioni de calciu	1,2	1,0-1,4	0,5-2,0	mmol/l
Ioni de clor	106	103-112	70-130	mmol/l
Ioni bicarbonat	24	24-32	8-45	mmol/l
Glucoză	90	75-95	20-1500	mg/dl
Temperatura corporală	37,0 (98,4)	37,0 (98-98,8)	18,3-43,3 (65-110)	°C (°F)
Echilibrul acido-bazic	7,4	7,3-7,5	6,9-8,0	pH

CARACTERISTICILE SISTEMELOR DE CONTROL

Exemplele deja menționate reprezintă doar câteva din sutele de mecanisme de control al homeostaziei, toate aceste mecanisme prezentând câteva caracteristici comune, așa cum se va explica în această secțiune.

Majoritatea sistemelor de control acționează prin mecanism de feedback negativ

Cea mai mare parte a sistemelor de control ale organismului acționează prin *feedback negativ*, acesta putând fi explicat cel mai bine dacă revenim asupra unora din mecanismele de control homeostatic deja menționate. În cazul reglării concentrației de dioxid de carbon, creșterea ventilației pulmonare se produce ca urmare a prezenței unei concentrații ridicate a acestei substanțe în lichidul extracelular. Creșterea ventilației pulmonare va scădea concentrația dioxidului de carbon în lichidul extracelular deoarece plămânii vor elimina din organism, prin expirație, o cantitate ridicată din acest produs. Cu alte cuvinte, o concentrație ridicată de dioxid de carbon va iniția evenimente care scad concentrația acestuia spre valoarea normală, acest proces fiind *negativ* față de stimulul care l-a produs. Invers, atunci când concentrația de dioxid de carbon scade prea mult, aceasta va crește ulterior prin mecanismul de feedback. Și în acest caz răspunsul este negativ față de stimulul care a inițiat procesul.

În ceea ce privește mecanismele de reglare a tensiunii arteriale, o presiune ridicată a sângelui produce o serie de reacții care conduc la scăderea acesteia sau, dimpotrivă, o tensiune arterială scăzută va determina reacții care facilitează creșterea ei. În ambele situații, aceste efecte sunt negative comparativ cu stimulul care le-a inițiat.

De aceea, în general, dacă o variabilă a organismului are o valoare prea ridicată sau prea scăzută, un sistem de control va declanșa un mecanism de *feedback negativ* care constă într-o serie de modificări ce readuc acea variabilă către o anumită valoare medie, menținând astfel homeostazia.

Randamentul unui sistem de control. Gradul de eficiență cu care un sistem de control menține condițiile constante este determinat de *randamentul* mecanismului de feedback negativ. De exemplu, să presupunem că o persoană al cărei sistem de control al baroreceptorilor de presiune nu funcționează, primește o transfuzie de sânge în cantitate mare, iar tensiunea arterială va crește de la nivelul obișnuit de 100 mmHg la o valoare de 175 mmHg. Apoi să presupunem că aceleiași persoane i se administrează același volum de sânge, de această dată în condițiile în care sistemul baroreceptorilor funcționează, presiunea arterială crescând în acest caz cu doar 25 mmHg. Astfel sistemul de control prin feedback a determinat o "corecție" de −50 mmHg, de la 175 mmHg la 125 mmHg. Va rămâne o creștere a presiunii arteriale de +25 mmHg numită "eroare" ceea ce semnifică faptul că sistemul de control nu are eficiență de 100% în prevenirea modificării acesteia. Randamentul sistemului poate fi calculat cu ajutorul formulei:

$$\text{Randament} = \frac{\text{Corecție}}{\text{Eroare}}$$

Astfel, în acest exemplu al sistemului de baroreceptori, corecția este de −50 mmHg iar eroarea care persistă este de +25 mmHg. Prin urmare, randamentul acestui sistem de baroreceptori pentru controlul presiunii arteriale este −50 împărțit la +25, adică −2. Cu alte cuvinte, dacă se produce o scădere sau o creștere a presiunii arteriale, această modificare este doar de o treime din cea care apare dacă sistemul de control nu funcționează.

Randamentul altor sisteme fiziologice de control este mult mai mare decât cel al sistemului de baroreceptori. De exemplu, randamentul sistemului care controlează

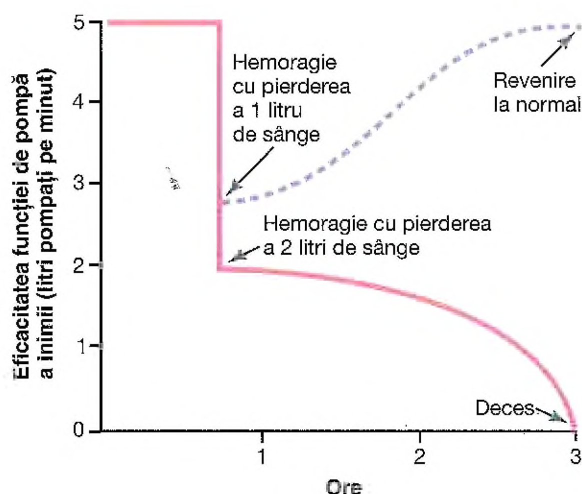


Figura 1-4. Restabilirea funcției de pompă a cordului prin mecanism de *feedback negativ* după îndepărtarea din circulație a unui litru de sânge. Când se pierd doi litri de sânge, se produce decesul datorită acțiunii mecanismelor de *feedback pozitiv*.

temperatura internă a organismului atunci când un individ este expus la o temperatură moderat scăzută este de aproximativ –33. Se poate deduce de aici că sistemul de control al temperaturii corporale este mult mai eficient comparativ cu sistemul de control al baroreceptorilor de presiune.

Mecanismul de feedback pozitiv poate iniția uneori un cerc vicios și poate conduce la deces

Se pune întrebarea de ce majoritatea sistemelor de control al organismului funcționează prin feedback negativ și nu prin cel pozitiv. Dacă ne gândim la mecanismul de acțiune al celui din urmă, devine evident că acesta conduce mai curând la instabilitate decât la stabilitate și poate cauza uneori deces.

În **Figura 1-4** este ilustrat modul în care mecanismul de feedback pozitiv poate conduce la deces. Este prezentată eficiența funcției de pompă a cordului, acesta pompând la individul sănătos aproximativ 5 litri de sânge pe minut. Dacă are loc pierderea rapidă a 2 litri, cantitatea de sânge rămasă în organism este atât de scăzută încât nu mai poate asigura funcționarea normală a cordului. Ca urmare, presiunea arterială scade, iar fluxul de sânge prin arterele coronare care irigă mușchiul cardiac diminuă. Această situație conduce la slăbirea inimii care va scădea și mai mult funcția de pompă și fluxul de sânge prin arterele coronare, precum și forța de contracție a inimii; acest ciclu se repetă până la deces. De observat că fiecare buclă de feedback conduce la o scădere și mai mare a forței de contracție a inimii. Cu alte cuvinte, stimulul inițial se auto-amplifică, adică produce un efect similar lui însuși, dar de amplitudine mai mare, aceasta fiind esența mecanismului de *feedback pozitiv*.

Mecanismul de feedback pozitiv este denumit mai frecvent "cerc vicios", însă un nivel scăzut de feedback pozitiv poate fi combătut de mecanismele de control care acționează prin feedback negativ, împiedicând apariția cercului vicios. De exemplu, dacă persoana din exemplul de mai sus în loc să piardă doi litri de sânge pierde doar unul, mecanismele normale de control prin feedback negativ care asigură valorile fluxului de sânge pompat de cord și ale presiunii arteriale pot contrabalansa mecanismul de feedback pozitiv iar individul își poate reveni, așa cum arată linia punctată din **Figura 1-4**.

Mecanismul de feedback pozitiv poate fi util în unele cazuri. În unele situații organismul utilizează eficient mecanismele de feedback pozitiv. Coagularea sângelui reprezintă un exemplu de utilizare eficientă a acestui mecanism. Atunci când un vas de sânge este lezat și începe formarea cheagului, în interiorul acestuia sunt activate o serie de enzime numite *factori de coagulare*. Unele dintre ele acționează asupra altor enzime neactivate, prezente în sângele circulant adiacent leziunii, ceea ce va determina menținerea coagulării sângelui. Acest proces continuă până când leziunea vasului este acoperită, iar sângerarea se oprește. În unele cazuri acest proces scapă de sub control determinând formarea unor trombi nedoriți. De fapt, acesta este procesul care inițiază majoritatea infarctelor miocardice acute, ele fiind determinate de un tromb care începe să se dezvolte pe suprafața internă a plăcii aterosclerotice de la nivelul unei artere coronare, și care se dezvoltă până la obstruarea completă a arterei.

Nașterea reprezintă un alt proces în care mecanismul de feedback pozitiv este important. În momentul în care contracțiile uterine devin suficient de intense pentru ca extremitatea cefalică a fătului să înceapă angajarea în canalul cervical, dilatarea colului uterin transmite impulsuri prin miometru înapoi către corpul uterin, amplificând astfel contracțiile. Cu alte cuvinte, contracțiile uterine dilată colul uterin, iar acest proces va determina contracții și mai intense. Atunci când întregul proces devine suficient de puternic are loc nașterea. Totuși, dacă nu este atins acest prag de intensitate, contracțiile se estompează și dispar în câteva zile pentru a reveni ulterior.

Un alt exemplu important de feedback pozitiv este producerea impulsurilor nervoase. Astfel, stimularea membranei fibrei nervoase induce pătrunderea unui număr redus de ioni de sodiu în interiorul fibrei prin canalele de sodiu ale membranei nervoase. Odată cu pătrunderea ionilor de sodiu are loc modificarea potențialului de membrană, urmată de deschiderea unui număr mai mare de canale de sodiu, ceea ce va determina amplificarea modificărilor potențialului de membrană și ulterior deschiderea unui număr mai mare de canale de sodiu, și așa mai departe. Cu alte cuvinte, pătrunderea inițial redusă a sodiului în interiorul fibrei nervoase devine masivă, ceea ce determină declanșarea potențialului de acțiune. Acesta din urmă determină propagarea curentului electric de-a lungul fibrei nervoase, atât în interiorul cât și în exteriorul acesteia și declanșează noi potențiale de acțiune. Acest proces continuă până când impulsul nervos parcurge întreaga fibră nervoasă.

Ori de câte ori procesul de feedback pozitiv este util, el reprezintă o parte a unui proces de feedback negativ mai general. De exemplu, în cazul coagulării sângelui, procesul de feedback pozitiv al coagulării reprezintă un proces de feedback negativ cu rol în menținerea volumului de sânge normal. De asemenea, procesul de feedback pozitiv care determină propagarea impulsurile nervoase permite participarea fibrelor nervoase în sute de sisteme nervoase de control prin feedback negativ.

Tipuri mai complexe de sisteme de control – controlul adaptativ

În capitolul destinat sistemului nervos se va vedea că acesta conține un număr important de mecanisme de control interdependente. Unele dintre ele sunt sisteme de feedback simple, asemănătoare celor deja discutate, dar multe din ele sunt mai complexe. De exemplu, unele mișcări ale corpului au loc atât de rapid, încât impulsul nervos nu are timp să se transmită de la periferie la creier și înapoi la periferie pentru a controla mișcarea. Pentru acest scop creierul utilizează un principiu numit *reglare anticipatorie (control feed-forward)* pentru a produce contracțiile musculare necesare. Ca atare, impulsurile nervoase senzitive provenite de la regiunile aflate în mișcare informează creierul dacă acestea sunt efectuate corect. În caz contrar, creierul ajustează impulsurile controlului anticipator pe care le trimite către mușchi data *următoare* când mișcarea respectivă este necesară. Ulterior, dacă este necesară o corecție adițională, aceasta se va realiza din nou pentru următoarele mișcări. Acest proces este numit *control adaptativ*, care într-o anumită măsură este un mecanism de feedback negativ întârziat.

Din cele expuse reiese complexitatea sistemelor de control prin mecanism de feedback ale organismului. Supraviețuirea fiecărui individ depinde de toate aceste sisteme. Din acest motiv, o mare parte a acestui text este dedicată discutării acestor mecanisme vitale.

REZUMAT – AUTOMATISMUL ORGANISMULUI

Obiectivul acestui capitol a fost acela de a sublinia, în primul rând, organizarea generală a organismului, iar în al doilea rând modalitățile prin care părți diferite ale corpului funcționează interdependent. Pe scurt, organismul constă dintr-o *mulțime organizată de celule în număr de aproximativ 100 de trilioane*, grupate în diverse structuri funcționale, unele dintre ele fiind denumite *organe*. Fiecare din aceste structuri funcționale își aduce contribuția la menținerea condițiilor homeostatice din lichidul extracelular, numit *mediul intern* al organismului. Cât timp sunt menținute condiții normale în acest mediu intern, celulele sunt viabile și funcționează corespunzător. Fiecare celulă beneficiază de homeostazie și la rândul ei contribuie la menținerea acesteia. Această relație reciprocă asigură perpetuarea proceselor automate ale organismului până când unul sau mai multe sisteme funcționale ale acestuia își pierd capacitatea de a-și aduce contribuția prin funcția lor specifică. Atunci când se petrece acest lucru suferă toate celulele organismului. O disfuncție majoră va conduce la deces, iar una moderată la apariția stării de boală.

Bibliografie

Adolph EF: Physiological adaptations: hypertrophies and superfunctions. Am Sci 60:608, 1972.

Bernard C: Lectures on the Phenomena of Life Common to Animals and Plants. Springfield, IL: Charles C Thomas, 1974.

Cannon WB: Organization for physiological homeostasis. Physiol Rev 9(3):399, 1929.

Chien S: Mechanotransduction and endothelial cell homeostasis: the wisdom of the cell. Am J Physiol Heart Circ Physiol 292:H1209, 2007.

Csete ME, Doyle JC: Reverse engineering of biological complexity. Science 295:1664, 2002.

DiBona GF: Physiology in perspective: the wisdom of the body. Neural control of the kidney. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 289:R633, 2005.

Dickinson MH, Farley CT, Full RJ, et al: How animals move: an integrative view. Science 288:100, 2000.

Eckel-Mahan K, Sassone-Corsi P: Metabolism and the circadian clock converge. Physiol Rev 93:107, 2013.

Gao Q, Horvath TL: Neuronal control of energy homeostasis. FEBS Lett 582:132, 2008.

Guyton AC: Arterial Pressure and Hypertension. Philadelphia: WB Saunders, 1980.

Herman MA, Kahn BB: Glucose transport and sensing in the maintenance of glucose homeostasis and metabolic harmony. J Clin Invest 116:1767, 2006.

Krahe R, Gabbiani F: Burst firing in sensory systems. Nat Rev Neurosci 5:13, 2004.

Orgel LE: The origin of life on the earth. Sci Am 271:76,1994.

Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, Finlay BB: Gut microbiota in health and disease. Physiol Rev 90:859, 2010.

Smith HW: From Fish to Philosopher. New York: Doubleday, 1961.

Srinivasan MV: Honeybees as a model for the study of visually guided flight, navigation, and biologically inspired robotics. Physiol Rev 91:413, 2011.

Tjian R: Molecular machines that control genes. Sci Am 272:54, 1995.

Celula și funcțiile sale

Fiecare din cele 100 de trilioane de celule din organismul uman este o structură vie care poate supraviețui timp de mai multe luni sau ani dacă în lichidul înconjurător există substanțele nutritive necesare. Celulele reprezintă pietrele de temelie din care este construit organismul, asigurând structura țesuturilor și organelor acestuia, transformând substanțele nutritive ingerate în energie și îndeplinind funcții specializate. De asemenea, celulele conțin codul genetic al organismului care controlează sintezele celulare și le permite să se multiplice.

Pentru a înțelege funcțiile organelor și ale celorlalte structuri ale corpului este esențial să cunoaștem organizarea fundamentală a celulei și funcțiile părților sale componente.

ORGANIZAREA CELULEI

În **Figura 2-1** este prezentată o celulă tipică, așa cum apare în microscopie optică. Cele două părți principale sunt *nucleul* și *citoplasma*. Nucleul este separat de citoplasmă prin *membrana nucleară*, iar citoplasma este separată de lichidele extracelulare prin *membrana celulară*, numită și *plasmalemă*.

Diferitele substanțe care alcătuiesc celula sunt numite generic *protoplasmă*, care este compusă în principal din cinci substanțe de bază: apă, electroliți, proteine, lipide și glucide.

Apa. Principalul mediu fluid al celulei este apa, care este prezentă în majoritatea celulelor, cu excepția celor adipoase, în procent de 70-85%. Multe substanțe chimice celulare sunt dizolvate în apă, iar altele se află în suspensie sub formă de particule solide. Reacțiile chimice au loc între substanțele chimice dizolvate în apă sau la suprafața particulelor aflate în suspensie sau a membranelor.

Ionii. Ionii celulari importanți sunt *potasiul, magneziul, fosfatul, sulfatul, bicarbonatul* și mici cantități de *sodiu, clor* și *calciu*. Acești ioni sunt discutați în detaliu în Capitolul 4 în care sunt abordate interrelațiile dintre lichidul intracelular și cel extracelular.

Ionii reprezintă substanțe chimice anorganice necesare pentru reacțiile celulare și pentru buna funcționare a unor mecanisme de control celular. De exemplu, ionii care acționează la nivelul membranei celulare sunt necesari pentru transmiterea impulsurilor electrochimice prin fibrele nervoase și musculare.

Proteinele. După apă, cele mai abundente substanțe prezente în majoritatea celulelor sunt proteinele, care reprezintă în mod normal 10-20% din masa celulară. Ele pot fi clasificate în două categorii: *proteine structurale* și *proteine funcționale*.

Proteinele structurale sunt prezente în celule mai ales sub formă de filamente lungi care sunt polimeri ai unor molecule proteice individuale. Unul din rolurile principale ale filamentelor intracelulare este cel de a alcătui *microtubulii* care formează "citoscheletul" unor componente celulare precum cilii, axonii celulei nervoase, fusurile mitotice ale celulelor aflate în diviziune mitotică și, de asemenea, o rețea dezordonată de tubuli filamentoși care menține diferitele porțiuni ale citoplasmei și nucleoplasmei împreună în compartimentele respective. Proteinele fibrilare se găsesc în afara celulelor, în special în fibrele de colagen și elastină ale țesutului conjunctiv precum și în peretele vaselor sanguine, în tendoane, ligamente, etc.

Proteinele funcționale sunt un tip complet diferit de proteine și sunt alcătuite de obicei din combinații de câteva molecule care au formă tubulo-globulară. Aceste proteine sunt în special *enzime* celulare și, spre deosebire de proteinele fibrilare, sunt deseori mobile în lichidul celular. De asemenea, multe dintre ele aderă la membranele intracelulare. Enzimele vin în contact direct cu alte substanțe aflate în lichidul celular, catalizând reacții chimice intracelulare specifice. De exemplu, reacțiile chimice care descompun glucoza în părțile sale componente și apoi le combină cu oxigenul formând dioxid de carbon și apă, eliberând simultan energie care asigură funcționarea celulară, sunt catalizate de o serie de proteine enzimatice.

Lipidele. Lipidele sunt reprezentate de mai multe tipuri de substanțe grupate pe baza proprietății lor comune de a fi liposolubile. Lipidele cu importanță specială sunt *fosfolipidele* și *colesterolul*, care constituie împreună doar 2% din masa totală a celulei. Semnificația acestor două clase de lipide este aceea că fiind insolubile în apă constituie membrana celulară și diferite bariere membranare celulare care separă componentele celulei.

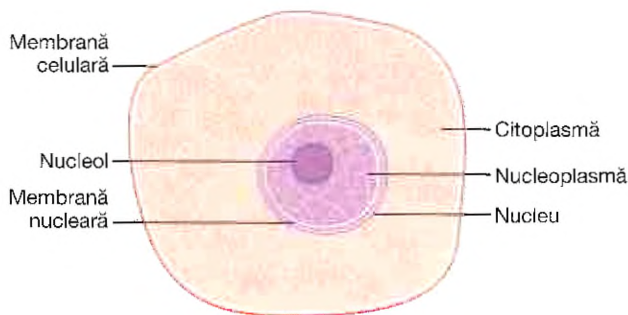


Figura 2-1. Structura celulei observată la microscopul optic.

Pe lângă fosfolipide și colesterol, unele celule conțin cantități importante de *trigliceride,* numite și *grăsimi neutre.* În interiorul *celulelor adipoase* trigliceridele reprezintă deseori până la 95% din masa celulară. Lipidele stocate în aceste celule constituie depozitul principal de substanțe nutritive eliberatoare de energie al organismului, care pot fi utilizate ulterior pentru a asigura energia necesară oriunde în organism.

Glucidele. Glucidele au un rol structural redus la nivelul celulei, cu excepția participării la alcătuirea moleculelor glicoproteice, în schimb au o importanță majoră în nutriția celulei. Majoritatea celulelor organismului uman nu dețin depozite mari de glucide; cantitatea medie uzuală este de aproximativ 1% din masa celulei, fiind mai mare, de aproximativ 3%, în celulele musculare și uneori de 6% în cele hepatice. Totuși, glucidele sub formă de glucoză dizolvată sunt întotdeauna prezente în mediul lichid extracelular, fiind permanent disponibile pentru nevoile celulei. De asemenea, o cantitate redusă de glucide este depozitată în celule sub formă de *glicogen* – un polimer insolubil de glucoză – care poate fi rapid depolimerizat și utilizat pentru a susține nevoile energetice ale celulelor.

STRUCTURA FIZICĂ A CELULEI

Celula conține structuri fizice cu un grad înalt de organizare numite *organite intracelulare.* Natura fizică a fiecărui organit este la fel de importantă pentru funcționarea celulei ca și componentele chimice celulare. De exemplu, dacă ar lipsi unul din organitele celulare, *mitocondria,* peste 95% din eliberarea celulară de energie din substanțele nutritive ar înceta imediat. Cele mai importante organite celulare și alte structuri ale celulei sunt prezentate în **Figura 2-2.**

STRUCTURILE MEMBRANOASE ALE CELULEI

Majoritatea organitelor celulare sunt acoperite de membrane alcătuite în principal din lipide și proteine. Aceste membrane includ *membrana celulară, membrana nucleară, membrana reticulului endoplasmic* și *membranele mitocondriei, lizozomilor* și *aparatului Golgi.*

Lipidele membranare reprezintă o barieră care împiedică transferul apei și al substanțelor hidrosolubile de la un compartiment celular la altul, deoarece apa nu este solubilă în lipide. Cu toate acestea, există proteine membranare care traversează complet membrana și realizează astfel căi specializate, organizate sub formă de *pori,* pentru transportul prin membrană al unor substanțe specifice. De asemenea, multe din proteinele membranare sunt *enzime* care catalizează un mare număr de reacții chimice, fiind discutate în acest capitol și în cele care urmează.

Membrana celulară

Membrana celulară (numită și *membrană plasmatică*) delimitează celula, fiind o structură subțire, flexibilă și elastică, cu grosimea de numai 7,5-10 nanometri. Este alcătuită aproape în totalitate din proteine și lipide. Compoziția aproximativă este următoarea: proteine 55%; fosfolipide 25%; colesterol 13%; alte lipide 4%; și glucide 3%.

Bariera lipidică membranară a celulei împiedică pătrunderea substanțelor hidrosolubile în celulă. În **Figura 2-3** este prezentată structura membranei celulare. Aceasta este reprezentată de un *bistrat lipidic* care este o peliculă subțire, alcătuită din două straturi de lipide – fiecare strat având grosimea unei singure molecule – cu distribuție continuă pe toată suprafața celulară. În această peliculă lipidică sunt înglobate proteine globulare mari.

Dublul strat lipidic de bază este compus din trei tipuri principale de lipide: *fosfolipide, sfingolipide* și *colesterol.* Fosfolipidele sunt lipidele cel mai bine reprezentate la nivel membranar. Unul din capetele fiecărei molecule fosfolipidice este solubil în apă; din acest motiv este *hidrofil.* Celălalt capăt este solubil doar în lipide; acesta este capătul *hidrofob.* Capătul fosfat al fosfolipidelor este hidrofil, iar cel care conține acidul gras este hidrofob.

Deoarece porțiunile hidrofobe ale moleculelor fosfolipidice sunt respinse de apă dar se atrag reciproc, vor avea tendința naturală de a se lega între ele în mijlocul membranei așa cum se observă în **Figura 2-3**. Prin urmare, porțiunile fosfat hidrofile vor alcătui cele două suprafețe ale membranei celulare, care vin în contact atât cu mediul apos *intracelular,* în cazul stratului intern al membranei, cât și cu mediul apos *extracelular,* în cazul stratului extern al acesteia.

Stratul lipidic din zona mijlocie a membranei este impermeabil pentru substanțele hidrosolubile uzuale cum ar fi ionii, glucoza și ureea. Dimpotrivă, substanțele liposolubile, de exemplu oxigenul, dioxidul de carbon și alcoolul, pot traversa cu ușurință această porțiune a membranei.

Sfingolipidele derivate din amino-alcoolul *sfingozină* conțin de asemenea grupări hidrofobe și hidrofile, fiind prezente în cantitate mică în membranele celulare, în special ale celulelor nervoase. Se consideră că sfingolipidele complexe din membranele celulare îndeplinesc câteva funcții, inclusiv protecția față de factorii agresivi din mediu, transmiterea impulsului nervos, și ca situsuri de adeziune pentru proteinele extracelulare.

Moleculele de colesterol din membrană sunt de asemenea lipide deoarece nucleul steroidian pe care îl conțin este înalt liposolubil. Dintr-un anume punct de vedere, aceste molecule sunt dizolvate în dublul strat lipidic membranar. Rolul lor

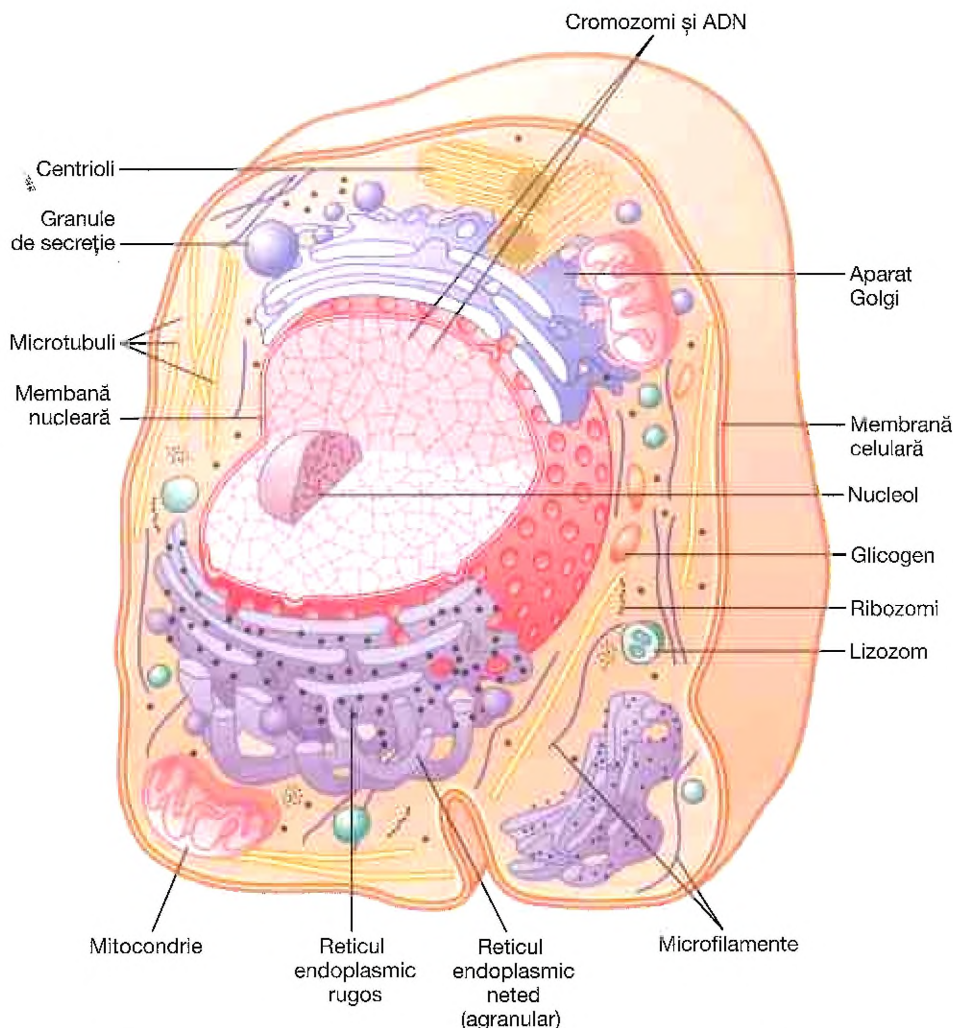


Figura 2-2. Reprezentarea unei celule tipice, cu evidențierea organitelor celulare din citoplasmă și nucleu.

principal este de a determina gradul de permeabilitate (sau impermeabilitate) a bistratului lipidic la componentele hidrosolubile din lichidele organismului. De asemenea, colesterolul este principalul constituent care controlează fluiditatea membranei.

Proteinele integrale și periferice ale membranei celulare. În **Figura 2-3** sunt ilustrate formațiuni ovalare aflate pe suprafața bistratului lipidic. Aceste proteine membranare sunt în principal *glicoproteine*. Există două tipuri de proteine celulare membranare: *proteine integrale* care traversează toată grosimea membranei și *proteine periferice* care sunt legate doar de una din suprafețele membranei fără a o traversa.

Multe dintre proteinele integrale alcătuiesc *structuri canaliculare* (sau *pori*) prin care moleculele de apă și substanțele hidrosolubile, în special ioni, pot difuza între lichidul intracelular și cel extracelular. Aceste canale proteice prezintă proprietăți selective care permit difuziunea preferențială a unor substanțe.

Alte proteine integrale îndeplinesc rolul de *proteine transportoare*, transportând substanțe care altfel nu ar putea traversa dublul strat lipidic. Uneori aceste proteine transportă substanțele împotriva gradientului lor electrochimic de difuziune, fenomen numit "transport activ". Un alt grup aparținând acestor proteine acționează ca *enzime*.

Proteinele membranare integrale pot servi și ca *receptori* pentru substanțele chimice hidrosolubile, cum ar fi hormonii peptidici, care nu pot traversa cu ușurință membrana celulară. Interacțiunea receptorilor celulari membranari cu *liganzi* specifici care se leagă de receptori determină modificări conformaționale ale proteinelor receptor. La rândul său, acest proces activează enzimatic porțiunea intracelulară a proteinei sau induce interacțiuni între receptor și proteine aflate în citoplasmă care acționează ca *mesageri secunzi*, transmițând semnalul de la nivelul porțiunii extracelulare a receptorului în interiorul celulei. Astfel, proteinele care traversează integral membrana celulară asigură o modalitate de transmitere a informației din mediul înconjurător spre interiorul celulei.

Moleculele proteinelor periferice sunt deseori legate de proteinele integrale de membrană. Aceste proteine periferice sunt aproape întotdeauna enzime sau controlează transportul substanțelor prin "porii" membranei celulare.

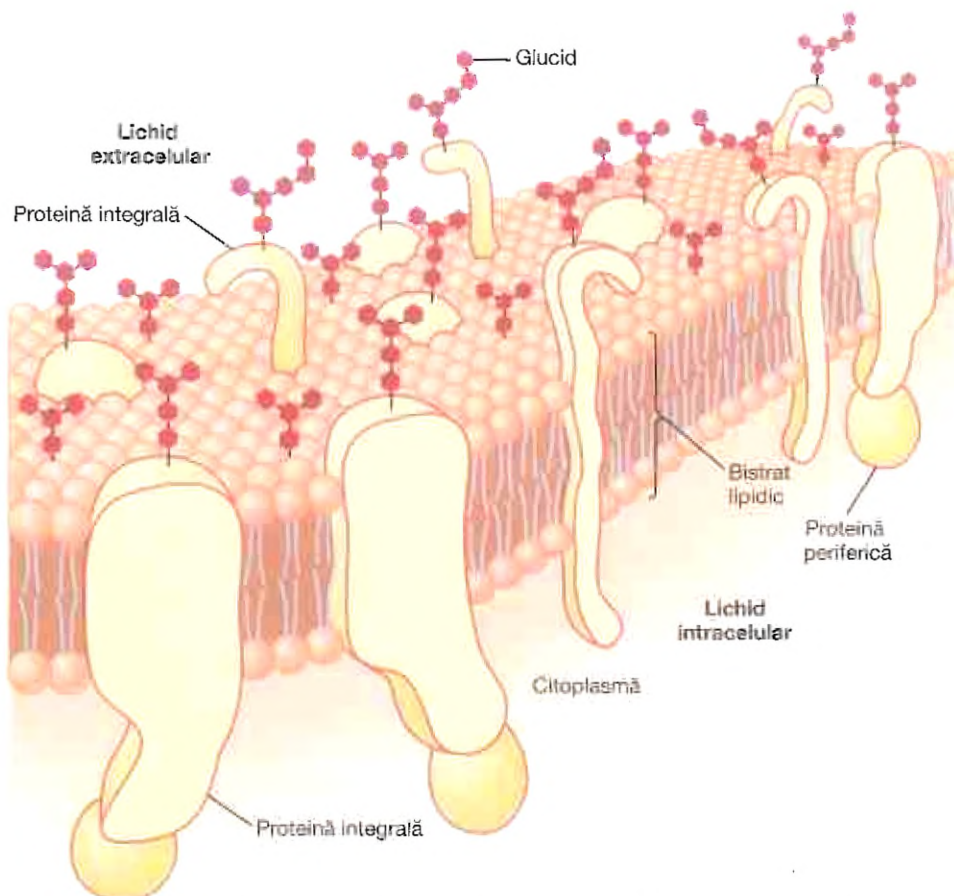


Figura 2-3. Structura membranei celulare în care se arată că aceasta este alcătuită în principal dintr-un dublu strat lipidic de molecule fosfolipidice, traversat de numeroase molecule proteice. De asemenea, la moleculele proteice de pe ambele fețe ale membranei se atașează și resturi glucidice. *(Modificat după Lodish HF, Rothman JE: The assembly of cell membranes. Sci Am 240:48, 1979. Copyright George V. Kevin.)*

Glucidele membranare – "glicocalixul" celular. Glucidele membranare sunt aproape invariabil asociate cu proteinele sau lipidele formând glicoproteine sau glicolipide. În realitate, majoritatea proteinelor integrale sunt *glicoproteine* și aproximativ o zecime din moleculele lipidice membranare sunt *glicolipide*. Porțiunile glucidice ale acestor molecule proemină aproape întotdeauna către exteriorul celulei, mișcându-se liber în afara suprafeței membranare. Multe alte componente glucidice, numite *proteoglicani* – care conțin în principal glucide ce mărginesc un mic nucleu proteic – sunt de asemenea slab legate de suprafața externă a celulei. Din acest motiv, întreaga suprafață externă a celulei prezintă în majoritatea cazurilor un înveliș lax bogat în carbohidrați numit *glicocalix*.

Componenta glucidică a moleculelor membranare, care se găsește atașată de suprafața externă a celulei, are mai multe funcții importante:

1. Mulți dintre carbohidrați sunt încărcați negativ, ceea ce face ca majoritatea celulelor să prezinte o suprafață încărcată negativ, care respinge alte structuri încărcate negativ.
2. Glicocalixul unor celule se leagă de glicocalixul altor celule, realizându-se punți celulare, cu rol structural.
3. Mulți carbohidrați acționează ca *receptori* pentru hormoni cum ar fi insulina; când are loc legarea de receptor, combinația rezultată activează proteinele atașate de membrana internă, iar acestea la rândul lor activează o cascadă de enzime intracelulare.
4. Unele componente glucidice participă la reacții imune așa cum se va vedea în Capitolul 35.

CITOPLASMA ȘI ORGANITELE CELULARE

Citoplasma conține atât particule și organite celulare fine cât și altele de mari dimensiuni. Porțiunea lichidiană cu consistență gelatinoasă a citoplasmei în care sunt dispersate particulele se numește *citosol* și conține mai ales proteine, electroliți și glucoză sub formă dizolvată.

În citoplasmă sunt răspândite incluziuni de lipide neutre, granule de glicogen, ribozomi, vezicule secretorii precum și cinci organite celulare cu importanță deosebită: *reticulul endoplasmic, aparatul Golgi, mitocondriile, lizozomii* și *peroxizomii.*

Reticulul endoplasmic

În **Figura 2-2** este prezentată o rețea de structuri tubulare și vezicule aplatizate localizate în citoplasmă, care formează *reticulul endoplasmic*. Aceste organite sunt implicate în procesarea moleculelor sintetizate de celulă și în transportul lor spre destinația specifică situată în interiorul sau în

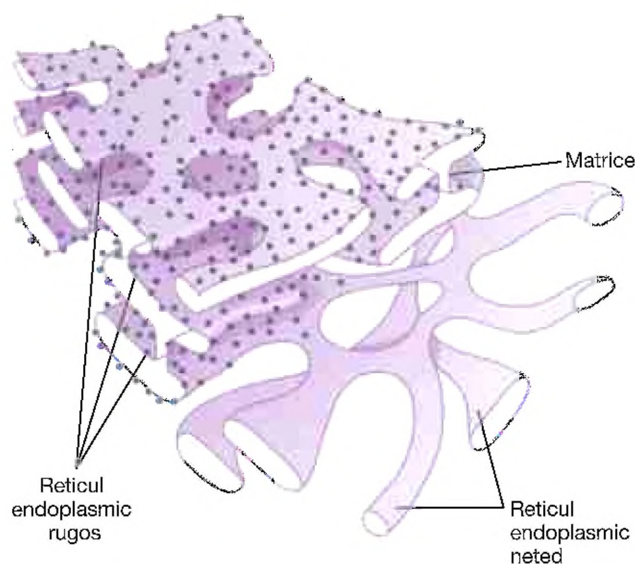


Figura 2-4. Structura reticulului endoplasmic. *(Modificat după DeRobertis EDP, Saez FA, DeRobertis EMF: Cell Biology, 6th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1975.)*

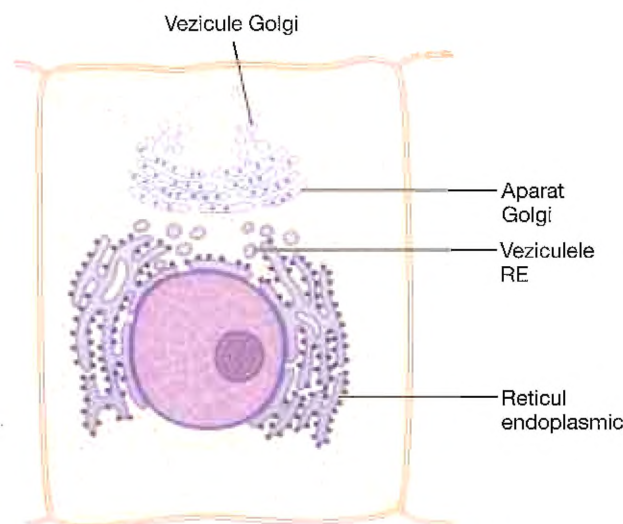


Figura 2-5. Aparatul Golgi tipic și relațiile acestuia cu reticulul endoplasmic (RE) și cu nucleul.

exteriorul celulei. Tubulii și veziculele sunt interconectate. De asemenea, pereții lor sunt alcătuiți din membrane cu dublu strat lipidic care conțin cantități mari de proteine, la fel ca membrana celulară. În unele celule, de exemplu în celulele hepatice, suprafața totală a acestei structuri poate fi de 30-40 de ori mai mare decât suprafața membranei celulare.

În **Figura 2-4** este prezentată structura detaliată a unei mici zone din reticulul endoplasmic. Spațiul din interiorul tubulilor și veziculelor este ocupat de *matricea endoplasmică,* un mediu apos diferit de citosolul aflat în afara reticulului endoplasmic. Prin microscopie electronică s-a demonstrat că spațiul din interiorul acestei structuri este conectat cu spațiul dintre cele două suprafețe membranoase ale membranei nucleare.

Substanțele sintetizate în diferite zone ale celulei pătrund în reticulul endoplasmic, fiind apoi redirecționate către alte regiuni ale celulei. De asemenea, suprafața extinsă a acestei structuri și multiplele sisteme enzimatice atașate membranei sale asigură mecanismul prin care se realizează funcțiile metabolice principale ale celulei.

Ribozomii și reticulul endoplasmic rugos. La nivelul multor porțiuni ale suprafeței externe a reticulului endoplasmic sunt atașate numeroase particule fin granulare numite *ribozomi.* Acolo unde sunt prezente aceste particule, reticulul endoplasmic este numit *reticul endoplasmic rugos (RER).* Ribozomii sunt alcătuiți dintr-o asociere de ARN și proteine, având rolul de a sintetiza în interiorul celulei noi molecule proteice, așa cum se va vedea mai departe în acest capitol și în Capitolul 3.

Reticulul endoplasmic neted. O parte din reticulul endoplasmic nu prezintă ribozomi atașați. Acesta este numit *reticul endoplasmic neted (REN)* sau *agranular.* Funcțiile sale constau în sinteza substanțelor lipidice și în alte procese celulare catalizate de enzimele intrareticulare.

Aparatul Golgi

Aparatul Golgi, prezentat în **Figura 2-5**, are legături strânse cu reticulul endoplasmic. El prezintă, de asemenea, membrane similare celor ale reticulului endoplasmic neted. Aparatul Golgi este alcătuit în mod obișnuit din patru sau mai multe straturi suprapuse de vezicule subțiri, aplatizate și încapsulate, situate aproape de nucleu. Este bine reprezentat în celulele secretorii, fiind localizat la polul celular la nivelul căruia sunt eliberate substanțele secretate.

Aparatul Golgi funcționează în asociere cu reticulul endoplasmic. Așa cum este prezentat în **Figura 2-5**, micile "vezicule de transport" (numite și vezicule ale reticulului endoplasmic sau *vezicule RE*) se desprind continuu din reticulul endoplasmic, după care la scurt timp fuzionează cu aparatul Golgi. În acest fel, substanțele conținute în veziculele RE sunt transportate de la reticulul endoplasmic către aparatul Golgi. Substanțele transportate sunt apoi procesate în aparatul Golgi cu formarea în final de lizozomi, vezicule secretorii și alte componente ale citoplasmei care vor fi discutate ulterior în acest capitol.

Lizozomii

Lizozomii, prezentați în **Figura 2-2,** sunt organite veziculare care se formează prin desprinderea din aparatul Golgi, după care se răspândesc în citoplasmă. Lizozomii asigură un *sistem digestiv intracelular* care permite celulei să digere (1) structuri celulare lezate, (2) particule alimentare care au fost ingerate de celulă și (3) particule nedorite, precum bacteriile. Lizozomii sunt destul de diferiți de la un tip de celulă la altul, dar în general au diametrul cuprins între 250 și 750 de nanometri. Sunt înconjurați de o membrană lipidică dublă și acoperiți de multiple granule mici cu diametrul între 5 și 8 nanometri, alcătuite din conglomerate proteice reprezentate de aproximativ 40 de *hidrolaze (enzime hidrolitice digestive)*

diferite. Enzimele hidrolitice au proprietatea de a descompune un compus organic în două sau mai multe componente prin legarea hidrogenului dintr-o moleculă de apă la unul din capetele compusului respectiv și a radicalului hidroxil al apei la celălalt capăt. De exemplu, prin hidroliza proteinelor se formează aminoacizi, prin cea a glicogenului se formează glucoză, iar lipidele sunt hidrolizate cu formarea de acizi grași și glicerol.

Enzimele hidrolitice sunt foarte concentrate în lizozomi. De obicei, membrana care înconjoară lizozomii împiedică enzimele hidrolitice pe care le conțin să vină în contact cu alte substanțe celulare pe care le-ar putea digera. Cu toate acestea, în unele condiții, membranele unor lizozomi se rup, cu eliberarea consecutivă a enzimelor digestive. Acestea vor descompune substanțele organice cu care vin în contact în molecule mici cu grad de difuziune ridicat, cum ar fi aminoacizii și glucoza. O parte din funcțiile specifice ale lizozomilor vor fi discutate mai departe în acest capitol.

Peroxizomii

Peroxizomii sunt asemănători fizic cu lizozomii, dar sunt diferiți de aceștia din două puncte de vedere. În primul rând, se crede că se formează prin autoreplicare (sau, posibil, prin înmugurire de la nivelul reticulului endoplasmic neted), și nu din aparatul Golgi. În al doilea rând, conțin oxidaze în loc de hidrolaze. Unele oxidaze produc combinarea oxigenului cu ioni de hidrogen, proveniți din diferite substanțe chimice intracelulare, formând astfel peroxid de hidrogen (H_2O_2). Peroxidul de hidrogen este o substanță cu mare capacitate oxidativă și este utilizat în asociere cu *catalaza*, o altă enzimă oxidativă prezentă în cantitate mare în peroxizomi, pentru a oxida un mare număr de substanțe care altfel ar fi toxice pentru celulă. De exemplu, aproximativ jumătate din cantitatea de alcool ingerată de un individ este detoxifiată, prin transformarea prezentată mai sus, în acetaldehidă de către peroxizomii celulelor hepatice. Una din funcțiile importante ale peroxizomilor este aceea de a cataboliza acizii grași cu lanț lung.

Veziculele secretorii

Printre funcțiile lor importante, multe celule au și rolul de a secreta substanțe chimice speciale. Aproape toate substanțele de acest gen sunt sintetizate de sistemul reticul endoplasmic – aparat Golgi, după care sunt eliberate din aparatul Golgi în citoplasmă sub forma veziculelor de depozit numite *vezicule secretorii* sau *granule secretorii*. În **Figura 2-6** sunt prezentate veziculele secretorii caracteristice celulelor din acinii pancreatici; în aceste vezicule sunt depozitate proenzimele proteice (enzime care nu sunt încă activate). Proenzimele vor fi secretate ulterior prin membrana celulară externă în canalul pancreatic și apoi în duoden unde sunt activate și își îndeplinesc funcția digestivă asupra alimentelor din tractul intestinal.



Figura 2-6. Granule secretorii (vezicule secretorii) aflate în celulele acinare pancreatice.

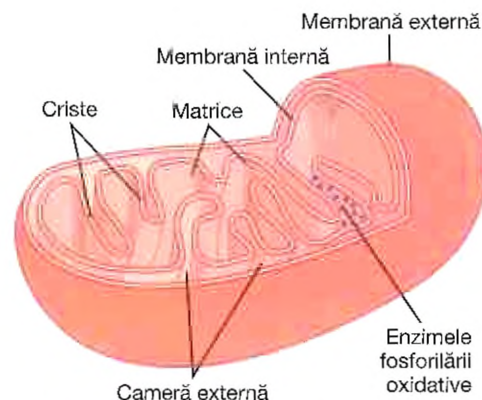


Figura 2-7. Structura unei mitocondrii. *(Modificat după DeRobertis EDP, Saez FA, DeRobertis EMF: Cell Biology, 6th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1975.)*

Mitocondriile

Mitocondriile, prezentate în **Figurile 2-2** și **2-7** sunt numite "hidrocentralele" celulei. Fără aceste organite, celulele nu ar putea extrage suficientă energie din substanțele nutritive și toate funcțiile celulare esențiale ar înceta.

Mitocondriile sunt prezente în toată masa citoplasmatică celulară, dar numărul lor total în fiecare celulă variază de la mai puțin de o sută până la câteva mii, în funcție de cantitatea de energie necesară fiecărui tip de celulă. De exemplu, celulele musculare cardiace (cardiomiocitele) utilizează cantități mari de energie și au mult mai multe mitocondrii decât celulele adipoase (adipocitele) care sunt mult mai puțin active și consumă mai puțină energie. Mai mult, mitocondriile sunt concentrate în acele regiuni ale celulei unde se desfășoară cea mai mare parte a metabolismului său energetic. Ele sunt diferite ca mărime și formă. Unele mitocondrii au diametrul de numai câteva sute de nanometri având formă sferică, în timp ce altele sunt alungite având diametrul de până la 1 micron și lungimea de 7 microni; altele sunt ramificate și filamentoase.

Structura fundamentală a mitocondriei, prezentată în **Figura 2-7**, constă în principal din două membrane formate fiecare din câte un bistrat lipidic și proteine: *o membrană externă* și *o membrană internă*. Numeroasele plicaturi ale membranei interne formează invaginații sau tubuli numite *criste* la care se atașează enzimele oxidative. Cristele formează o suprafață extinsă la nivelul căreia au loc reacții chimice. În

plus, cavitatea centrală a mitocondriei este ocupată de o *matrice* care conține o cantitate mare de enzime necesare producerii de energie din substanțele nutritive. Aceste enzime acționează împreună cu enzimele oxidative din criste conducând la oxidarea substanțelor nutritive cu formarea de dioxid de carbon și apă, concomitent cu eliberarea energiei. Energia eliberată este utilizată pentru a sintetiza o moleculă "bogată în energie" numită *adenozin trifosfat* (ATP). Această moleculă de ATP este apoi transportată în afara mitocondriei și difuzează prin celulă eliberând această energie atunci când este necesară pentru realizarea funcțiilor celulare. Detaliile chimice privind formarea ATP de către mitocondrie sunt prezentate în Capitolul 68, dar unele funcții de bază ale ATP la nivel celular sunt prezentate mai departe în acest capitol.

Mitocondriile au capacitatea de autoreplicare, ceea ce înseamnă că o mitocondrie poate forma una, două sau mai multe mitocondrii în funcție de nevoile energetice ale celulei. Acest lucru se realizează deoarece mitocondria conține *ADN* similar celui din nucleu. În Capitolul 3 se va arăta că substanța chimică principală conținută în nucleu este ADN, care controlează replicarea celulară. ADN-ul din mitocondrie joacă un rol asemănător, controlând diviziunea mitocondriei. Celulele cu nevoi energetice ridicate – de exemplu, în mușchii scheletici care trebuie să susțină efort fizic permanent – prezintă o densitate crescută a mitocondriilor pentru a asigura energia suplimentară necesară.

Citoscheletul celular – structurile filamentare și tubulare

Citoscheletul celular este o rețea de proteine fibrilare organizate în filamente și tubuli. Aceste structuri își au originea în moleculele proteice precursoare sintetizate în citoplasmă de ribozomi. Moleculele precursoare polimerizează, formând *filamente*. Ca un exemplu, în zona externă a citoplasmei, numită *ectoplasmă*, apare un număr mare de filamente de actină, care formează un suport elastic pentru membrana celulară. De asemenea, în celulele musculare, filamentele de actină și miozină sunt organizate într-un aparat contractil special care reprezintă baza contracției musculare, așa cum se va discuta în detaliu în Capitolul 6.

În toate celulele este utilizat un tip special de filamente rigide alcătuite din molecule polimerizate de *tubulină*, care folosesc la formarea unor structuri tubulare rezistente, *microtubulii*. În **Figura 2-8** sunt prezentați microtubuli specifici prezenți în flagelul spermatozoidului.

Un alt exemplu de microtubuli este structura scheletică tubulară din partea centrală a fiecărui cil, care se extinde ascendent din citoplasma celulară până la vârful cilului. Această structură va fi discutată mai departe în acest capitol și este ilustrată în **Figura 2-18**. De asemenea, atât *centriolii* cât și *fusul mitotic*, prezenți în celula aflată în diviziune mitotică, sunt alcătuiți din microtubuli rigizi.

Astfel, principala funcție a microtubulilor este aceea de a acționa ca un citoschelet, constituind structuri fizice rigide pentru anumite părți ale celulei. Dar citoscheletul nu are doar rolul de a determina forma celulei, ci participă și la diviziunea celulară, permite mișcările celulei și asigură un sistem de ghidare care direcționează mișcările organitelor în interiorul celulei.



Figura 2-8. Microtubuli izolați din flagelul unui spermatozoid. *(După Wolstenholme GEW, O'Connor M, și editorul, JA Churchill, 1967. Figura 4, pag. 314. Copyright the Novartis Foundation, anterior Ciba Foundation.)*

Nucleul

Nucleul, care reprezintă centrul de control al celulei, transmite acesteia mesaje privind creșterea și maturarea, diviziunea sau moartea celulară. Pe scurt, nucleul prezintă cantități mari de ADN care conține *genele*. La rândul lor genele determină caracteristicile proteinelor celulare, inclusiv ale proteinelor structurale, precum și ale enzimelor intracelulare care controlează procesele citoplasmatice și nucleare.

De asemenea, genele controlează și întrețin reproducerea celulei. În prima etapă a reproducerii se produc două seturi identice de gene; apoi celula se divide printr-un proces special numit *mitoză*, formându-se două celule fiice, fiecare dintre ele primind unul din cele două seturi de ADN genic. Toate aceste procese care au loc în celulă vor fi explicate în detaliu în Capitolul 3.

Din păcate, imaginea nucleului în microscopie optică nu furnizează prea multe amănunte privind mecanismul prin care nucleul realizează activitățile de control. În **Figura 2-9** este prezentată imaginea în microscopie optică a unui nucleu aflat în *interfază* (perioada dintre mitoze), care prezintă *cromatină*, un material colorat întunecat, distribuit în întreaga nucleoplasmă. În timpul mitozei, cromatina se dispune sub forma unor structuri cu un grad înalt de organizare numite *cromozomi*, care pot fi ușor identificați în microscopie optică, așa cum se va discuta în Capitolul 3.

Membrana nucleară. *Membrana nucleară*, numită și *înveliș nuclear*, este alcătuită din două membrane bistratificate separate, una internă și alta externă. Membrana externă se află în continuitate cu reticulul endoplasmic din citoplasma celulară, iar spațiul dintre cele două membrane se continuă

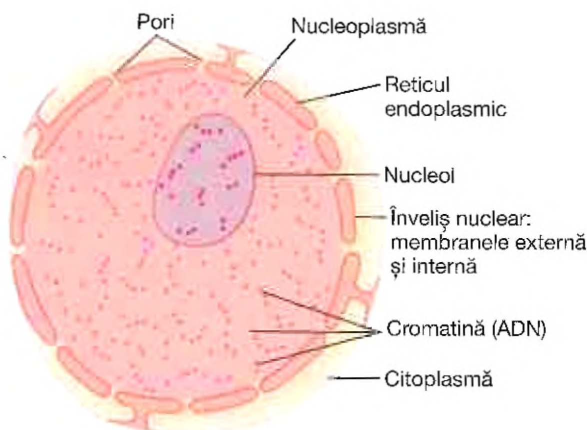


Figura 2-9. Structura nucleului.

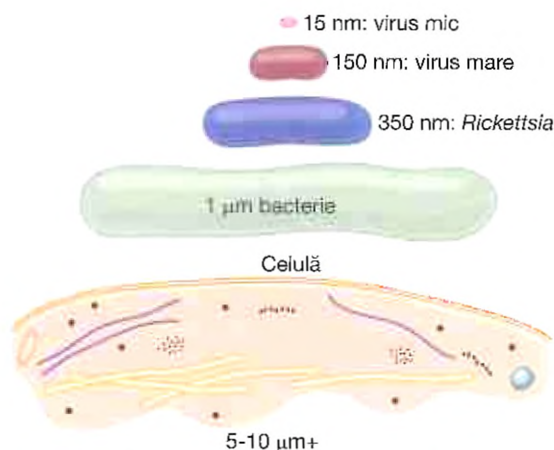


Figura 2-10. Comparație între dimensiunea microorganismelor precelulare și cea a unei celule din organismul uman.

cu spațiul din interiorul reticulului endoplasmic, așa cum este prezentat în **Figura 2-9**.

Membrana nucleară este străbătută de câteva mii de *pori nucleari*. La extremitatea acestor pori sunt atașate complexe mari de molecule proteice, astfel încât diametrul zonei centrale a fiecărui por este de numai 9 nanometri. Această dimensiune redusă este însă suficientă pentru a permite trecerea cu ușurință a moleculelor cu greutate moleculară de până la 44.000 daltoni.

Nucleolii și formarea ribozomilor. Nucleii majorității celulelor conțin una sau mai multe structuri care se colorează intens, numite *nucleoli*. Nucleolul, spre deosebire de majoritatea celorlalte organite discutate anterior, nu este delimitat de o membrană. În schimb, el este o simplă acumulare de ARN și proteine de tipul celor întâlnite în ribozomi. Nucleolul se mărește foarte mult atunci când celula sintetizează activ proteine.

Formarea nucleolilor (și cea a ribozomilor în citoplasmă, deci în afara nucleului) începe în nucleu. Inițial, ADN-ul din gene specifice din cromozomi determină sinteza de ARN, o parte din acesta fiind depozitat în nucleoli, dar cea mai mare parte este transportat în afara nucleului prin porii nucleari în citoplasmă. Aici este utilizat în asociere cu proteine specifice și conduce la formarea ribozomilor "maturi" care joacă un rol esențial în formarea proteinelor citoplasmatice, așa cum se va discuta mai pe larg în Capitolul 3.

COMPARAREA CELULEI ANIMALE CU FORMELE DE VIAȚĂ PRECELULARE

Celula reprezintă un organism complicat care a necesitat sute de milioane de ani pentru a se dezvolta, după apariția pe pământ a formelor de viață primitive care semănau cu *virusul* din zilele noastre. **Figura 2-10** prezintă mărimea relativă (1) a celui mai mic virus cunoscut, (2) a unui virus mare, (3) a unei *Rickettsii*, (4) a unei *bacterii* și (5) a unei *celule nucleate*, demonstrând că celula are diametrul de 1000 de ori mai mare decât al celui mai mic virus și volumul de un miliard de ori mai mare decât al aceluiași organism. În mod corespunzător, funcțiile și organizarea anatomică a celulei sunt cu mult mai complexe decât cele ale unui virus.

Componenta esențială care conferă viabilitate unui virus este *acidul nucleic* conținut într-un înveliș proteic. Acest acid nucleic este alcătuit din aceiași constituenți elementari care compun ADN-ul și ARN-ul din celulele mamiferelor, fiind capabil de autoreproducere în condiții adecvate. Astfel, virusul își menține filiația din generație în generație, fiind din acest punct de vedere o structură viabilă ca și celula sau organismul uman.

Pe măsură ce viața a evoluat, alături de acidul nucleic și proteinele simple s-au adăugat alte substanțe chimice care au devenit parte integrantă a microorganismului și au început să se dezvolte funcții specializate în diferite regiuni ale virusului. În jurul virusului s-a format o membrană, iar în interiorul acesteia a apărut o matrice fluidă. După aceea, în acest fluid s-au dezvoltat substanțe chimice specializate, cu funcții diferite; au apărut multe enzime capabile să catalizeze reacțiile chimice, determinând astfel activitățile microorganismului.

Într-un stadiu de viață mai avansat, corespunzător ricketsiilor și bacteriilor, în interiorul organismului acestora s-au dezvoltat *organitele* celulare - structuri fizice alcătuite din agregate chimice care îndeplinesc anumite funcții într-un mod mai eficient decât prin substanțe chimice dispersate în matricea fluidă.

În final, în celulele nucleate s-au dezvoltat organite și mai complexe, dintre care cel mai important este *nucleul*. Prezența nucleului diferențiază acest tip de celule de formele de viață inferioare; nucleul reprezintă centrul de control al tuturor activităților celulare și asigură reproducerea repetată a unor noi generații de celule, fiecare din ele păstrând aproape aceeași structură ca și celula progenitoare.

SISTEMELE FUNCȚIONALE ALE CELULEI

În continuarea acestui capitol se vor discuta câteva sisteme funcționale reprezentative pentru celulă care fac din aceasta un organism viu.

ENDOCITOZA - INGESTIA REALIZATĂ DE CELULĂ

Condiția necesară pentru ca celula să trăiască, să crească și să se reproducă este obținerea de elemente nutritive și alte substanțe din lichidele înconjurătoare. Majoritatea substanțelor traversează membrana celulară prin *difuziune* și *transport activ*.

Difuziunea constă în simpla deplasare prin membrană, produsă de mișcarea aleatorie a moleculelor de substanță; acestea pătrund fie prin porii membranei celulare fie, în cazul moleculelor liposolubile, prin matricea lipidică a membranei.

Transportul activ presupune pasajul substanței prin membrană cu ajutorul unei proteine care traversează integral membrana. Aceste mecanisme de transport activ sunt atât de importante pentru funcționarea celulei încât vor fi prezentate detaliat în Capitolul 4.

Particulele de dimensiuni foarte mari pătrund în celulă ca urmare a unei funcții specializate a membranei celulare numită *endocitoză*. Principalele forme de endocitoză sunt *pinocitoza* și *fagocitoza*. Pinocitoza înseamnă ingestia particulelor mici, cu formarea de vezicule alcătuite din lichid extracelular și constituenți structurali din citoplasma celulei. Fagocitoza înseamnă ingestia unor particule mari cum ar fi bacteriile, celulele întregi sau fragmente de țesut degradat.

Pinocitoza. Pinocitoza are loc continuu la nivelul membranei majorității celulelor, dar se produce foarte rapid doar în anumite celule. Un astfel de exemplu sunt macrofagele, la care aproximativ 3% din membrană este ingerată sub formă de vezicule în fiecare minut. Deși are loc acest fenomen, veziculele de pinocitoză sunt atât de mici – de obicei cu diametru de numai 100-200 nanometri – încât cele mai multe dintre ele pot fi vizualizate doar în microscopie electronică.

Pinocitoza este singura modalitate prin care majoritatea macromoleculelor de dimensiuni mari, cum sunt cele mai multe proteine, pot pătrunde în celule. De altfel, ritmul cu care se formează veziculele de pinocitoză este crescut atunci când aceste macromolecule se atașează de membrana celulară.

În **Figura 2-11** este prezentată succesiunea etapelor procesului de pinocitoză în care sunt prezentate trei molecule proteice atașate de membrană. De obicei, acestea se leagă de structuri proteice specializate numite *receptori* aflați pe suprafața membranei și care sunt specifici tipului de proteină ce urmează să fie absorbită. În general, receptorii sunt concentrați în mici depresiuni ale suprafeței externe a membranei celulare numite *excavații tapetate*. Pe fața internă a membranei celulare, exact în dreptul acestor excavații, se află o rețea de proteine fibrilare numită *clatrină* precum și alte proteine, care includ probabil și filamente contractile de *actină* și *miozină*. Odată cu legarea moleculelor proteice de receptori, proprietățile suprafeței membranei locale se modifică astfel încât întreaga excavație se invaginează spre interior, iar proteinele fibrilare care o înconjoară

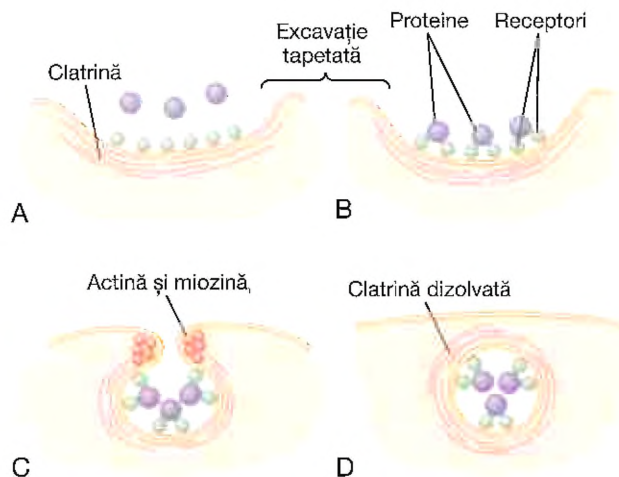


Figura 2-11. Mecanismul pinocitozei.

determină închiderea marginilor excavației, cuprinzând atât proteinele atașate cât și o cantitate mică de lichid extracelular. Imediat după aceea porțiunea invaginată a membranei se desprinde de suprafața celulei formând o *veziculă de pinocitoză* în interiorul citoplasmei celulare.

Cauza care determină modificările de formă ale membranei conducând la formarea acestor vezicule este neclară. Acest proces necesită energie provenită din interiorul celulei care este asigurată de ATP, o substanță care înmagazinează o cantitate mare de energie despre care se va discuta mai departe. Procesul mai are nevoie de prezența ionilor de calciu în lichidul extracelular care reacționează probabil cu filamentele proteice contractile aflate sub depresiuni, asigurând astfel forța necesară pentru desprinderea veziculelor de membrana celulară.

Fagocitoza. Fagocitoza are loc într-o manieră similară pinocitozei, cu excepția faptului că implică mai des particule de dimensiuni mari și nu molecule. Doar unele celule au capacitatea de a fagocita, cele mai reprezentative fiind macrofagele tisulare și unele leucocite.

Fagocitoza este inițiată atunci când o particulă – de exemplu o bacterie, o celulă moartă sau reziduuri tisulare – se leagă de receptorii de pe suprafața fagocitelor. În cazul bacteriilor, fiecare tip de bacterie este deja atașată de un anticorp specific, anticorpul fiind cel care se leagă de receptorul fagocitului transportând bacteria împreună cu el. Acest proces de intermediere prin anticorpi se numește *opsonizare* și va fi discutat în Capitolele 34 și 35.

Fagocitoza se produce parcurgând următoarele etape:

1. Receptorii de pe membrana celulară se atașează de liganzii de suprafață ai particulei.
2. Marginile membranei din jurul punctelor de atașare se proiectează către exterior într-o fracțiune de secundă, înconjurând întreaga particulă; după aceea, în mod progresiv din ce în ce mai mulți receptori membranari se atașează de liganzii particulei. Tot acest proces se derulează rapid, într-o manieră asemănătoare

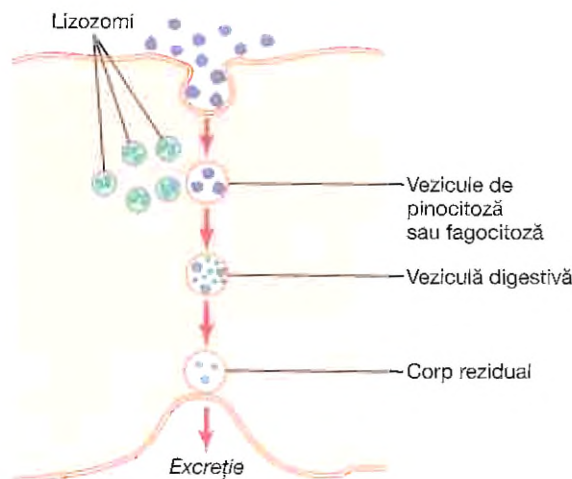


Figura 2-12. Digestia substanțelor din veziculele de pinocitoză sau fagocitoză de către enzimele derivate din lizozomi.

închiderii unui fermoar, formând o *veziculă de fagocitoză* închisă.

3. Actina și alte filamente contractile din citoplasmă înconjoară vezicula de fagocitoză și se contractă în jurul extremității externe, împingând vezicula către interior.
4. Apoi, proteinele contractile exercită o presiune atât de mare la baza veziculei până când aceasta se separă de membrana celulară, iar vezicula rămâne în interiorul celulei, la fel cu formarea veziculelor de pinocitoză.

DIGESTIA INTRACELULARĂ A SUBSTANȚELOR STRĂINE PROVENITE DIN PINOCITOZĂ SAU FAGOCITOZĂ - FUNCȚIA LIZOZOMILOR

Aproape imediat după formarea unei vezicule de pinocitoză sau fagocitoză în interiorul celulei, unul sau mai mulți *lizozomi* se atașează de veziculă și își descarcă *hidrolazele acide* în interiorul acesteia, așa cum se vede în **Figura 2-12**. În citoplasma celulei se formează o *veziculă digestivă* în care hidrolazele veziculare încep hidroliza proteinelor, glucidelor, lipidelor și a altor substanțe din veziculă. Produșii de digestie sunt molecule mici de aminoacizi, glucoză, fosfat etc. care pot difuza prin membrana veziculei în citoplasmă. Materialul ce rămâne din vezicula de digestie, denumit *corp rezidual*, reprezintă substanțele nedigerabile. De cele mai multe ori, corpul rezidual este excretat în final prin membrana celulară printr-un proces numit *exocitoză* care este opus celui de endocitoză.

Astfel, veziculele de pinocitoză și fagocitoză care conțin lizozomi pot fi considerate organele digestive ale celulei.

Retracția țesuturilor și autoliza celulelor lezate. Deseori țesuturile organismului suferă un fenomen de retracție și dimensiunea lor diminuă. De exemplu, retracția uterului după sarcină, a mușchilor după o perioadă lungă de inactivitate și a glandei mamare la sfârșitul lactației. Lizozomii sunt responsabili pentru cea mai mare parte a acestui proces de retracție.

Un alt rol special al lizozomilor constă în îndepărtarea din țesuturi a unor celule sau părți ale acestora după ce au fost lezate. Lezarea unei celule – prin căldură, frig, traumatism, substanțe chimice sau orice alți factori – provoacă ruperea lizozomilor. Hidrolazele eliberate încep imediat să digere substanțele organice din jur. Dacă leziunea este ușoară, va fi îndepărtată doar o porțiune din celulă, iar aceasta se va reface. Dacă însă leziunea este severă, va fi digerată întreaga celulă, proces numit *autoliză*. În acest fel celula este complet îndepărtată formându-se de obicei o nouă celulă de același tip, prin diviziunea mitotică a unei celule vecine pentru a-i lua locul celei distruse.

Lizozomii conțin și agenți bactericizi care pot distruge bacteriile fagocitate înainte de a provoca distrugeri celulare. Acești agenți sunt (1) *lizozimul*, care dizolvă membrana celulară bacteriană; (2) *lizoferina*, care leagă fierul și alte substanțe înainte de a iniția creșterea bacteriană; și (3) acizii care asigură un pH de aproximativ 5,0 la care sunt activate hidrolazele și sunt inactivate sistemele metabolice bacteriene.

Reciclarea organitelor celulare – autofagia. Lizozomii joacă un rol în procesul de *autofagie* care, literal, înseamnă "a se mânca pe sine". Autofagia reprezintă un proces de curățare prin care organitele îmbătrânite și lanțurile lungi de proteine sunt degradate și reciclate (**Figura 2-13**). Organitele celulare uzate sunt transportate la lizozomi prin structuri specifice cu membrană dublă numite *autofagozomi*, care se formează în citosol. Invaginarea membranei lizozomale și formarea veziculelor reprezintă o altă cale prin care structurile din citosol sunt transportate în lumenul lizozomilor. Odată ajunse în lizozomi, organitele sunt digerate iar substanțele nutritive sunt reutilizate de celulă. Autofagia contribuie la reciclarea obișnuită a componentelor citoplasmatice și reprezintă un mecanism esențial prin care are loc creșterea tisulară, supraviețuirea celulei, atunci când substanțele nutritive sunt insuficiente, și menținerea homeostaziei. De exemplu, în celulele hepatice mitocondria are în mod normal o durată medie de viață de aproximativ 10 zile înainte de a fi distrusă.

SINTEZA STRUCTURILOR CELULARE DE CĂTRE RETICULUL ENDOPLASMIC ȘI APARATUL GOLGI

Funcțiile specifice ale reticulului endoplasmic

A fost deja prezentat faptul că în celulele secretorii reticulul endoplasmic și aparatul Golgi sunt foarte bine reprezentate. Aceste structuri sunt alcătuite mai ales din membrane lipidice bistratificate similare membranelor celulare, iar pereții lor conțin numeroase enzime proteice care catalizează sinteza unui număr mare de substanțe necesare celulei.

Majoritatea proceselor de sinteză debutează în reticulul endoplasmic. Produșii formați trec apoi în aparatul Golgi unde sunt procesați în continuare înainte de a fi eliberați în

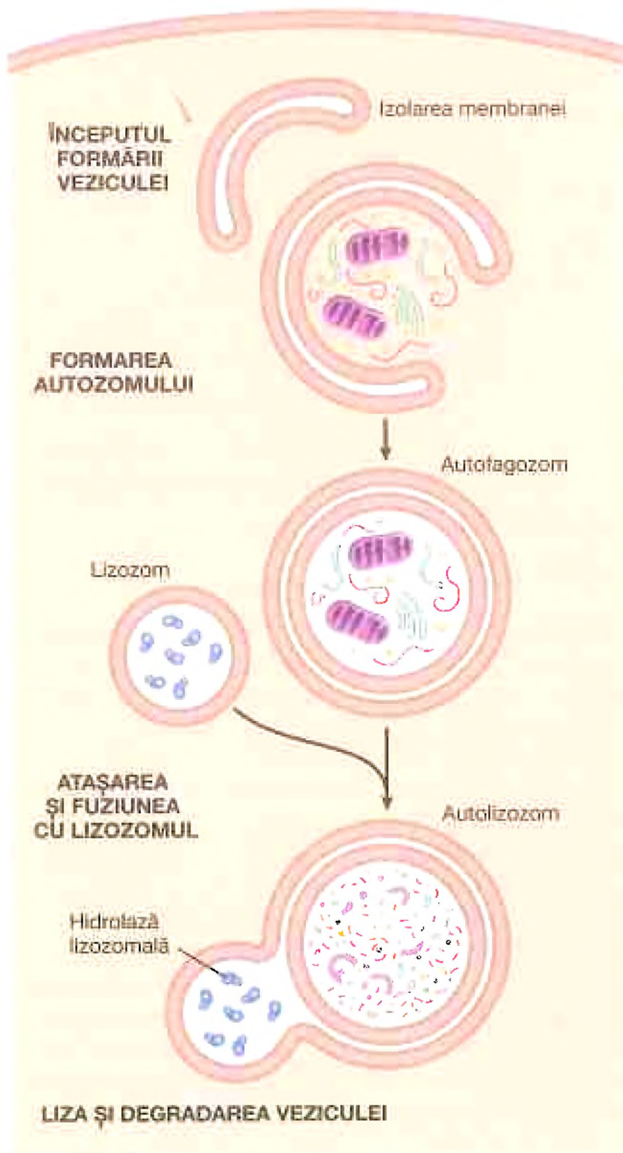


Figura 2-13. Diagrama schematică a etapelor autofagiei.

citoplasmă. Inițial vor fi trecuți în revistă produșii specifici sintetizați în anumite porțiuni ale reticulului endoplasmic și ale aparatului Golgi.

Proteinele sunt sintetizate la nivelul reticulului endoplasmic rugos. Porțiunea rugoasă a reticulului endoplasmic se caracterizează prin numărul mare de ribozomi atașați pe suprafața externă a membranei acestuia. Așa cum se va discuta în Capitolul 3, moleculele proteice sunt sintetizate în structurile ribozomilor. Aceștia eliberează o parte din proteinele sintetizate direct în citosol, dar majoritatea vor trece prin peretele reticulului endoplasmic către interiorul veziculelor și tubulilor acestuia, în *matricea endoplasmică*.

Sinteza lipidelor de către reticulul endoplasmic neted. În reticulul endoplasmic sunt sintetizate și lipide, în special fosfolipide și colesterol. Aceste lipide sunt rapid încorporate în bistratul lipidic al reticulului endoplasmic, determinând creșterea acestuia. Acest proces are loc în special în porțiunea netedă a reticulului.

Pentru a împiedica dezvoltarea reticulului endoplasmic în exces față de necesitățile celulei, de la nivelul reticulului neted se desprind continuu vezicule mici numite *veziculele RE* sau *vezicule de transport*; majoritatea sunt rapid transferate către aparatul Golgi.

Alte funcții ale reticulului endoplasmic. Alte funcții importante ale acestei structuri celulare, în special ale reticulului endoplasmic neted, sunt următoarele:

1. Furnizează enzimele care controlează descompunerea glicogenului atunci când acesta trebuie utilizat pentru a elibera energie.
2. Furnizează un mare număr de enzime care au capacitatea de a detoxifia unele substanțe cum sunt medicamentele, care pot fi nocive pentru celulă. Detoxifierea se realizează prin coagulare, oxidare, hidroliză, conjugare cu acid glucuronic și prin alte modalități.

Funcțiile specifice ale aparatului Golgi

Funcțiile de sinteză ale aparatului Golgi. Deși funcția majoră a acestei structuri este procesarea suplimentară a substanțelor formate anterior în reticulul endoplasmic, aparatul Golgi are și capacitatea de a sintetiza anumite glucide care nu pot fi produse de reticulul endoplasmic, mai ales polimeri glucidici cu moleculă mare legați de mici molecule proteice; câteva exemple de astfel de substanțe importante sunt *acidul hialuronic* și *condroitin sulfatul.*

Câteva din funcțiile acidului hialuronic și ale condroitin-sulfatului în organism sunt următoarele: (1) sunt componentele majore ale proteoglicanilor prezenți în mucus și în alte secreții glandulare; (2) reprezintă componentele principale ale *substanței fundamentale* sau componenta nefibroasă a matricei extracelulare aflată în afara celulei, în spațiul interstițial, acționând ca material de umplutură între fibrele de colagen și celule; (3) sunt componentele principale ale matricei organice din cartilaj și os; și (4) au un rol important în numeroase procese celulare, inclusiv în deplasare și proliferare.

Prelucrarea substanțelor secretate de reticulul endoplasmic de către aparatul Golgi – formarea veziculelor. În **Figura 2-14** sunt rezumate funcțiile principale ale reticulului endoplasmic și ale aparatului Golgi. Pe măsură ce se formează în reticulul endoplasmic, substanțele produse, în special proteine, sunt transportate prin tubuli către anumite zone ale reticulului endoplasmic neted aflate în apropierea aparatului Golgi. Din acest moment, mici *vezicule de transport* alcătuite din porțiuni din membrana reticulului endoplasmic neted se desprind

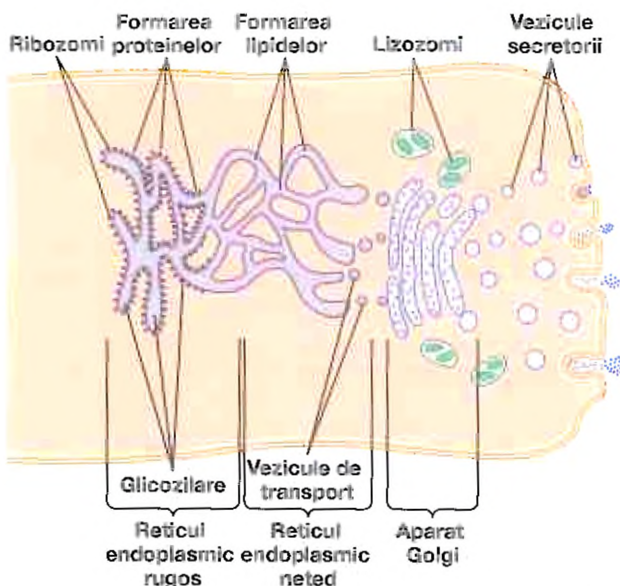


Figura 2-14. Sinteza proteinelor și a lipidelor și formarea veziculelor celulare la nivelul reticulului endoplasmic și aparatului Golgi.

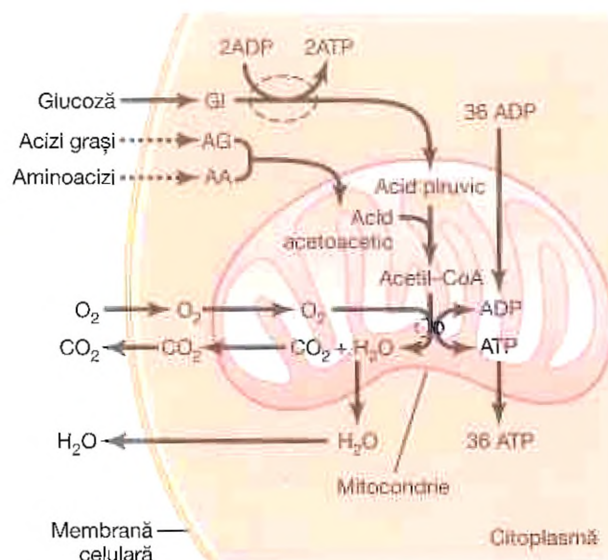


Figura 2-15. Formarea intracelulară a adenozin trifosfatului *(ATP)*, observându-se faptul că cea mai mare cantitate de ATP este produsă de mitocondrie. ADP, adenozin difosfat; CoA, coenzima A.

continuu și difuzează către *stratul cel mai profund* al aparatului Golgi. În interiorul acestor vezicule se află proteinele sintetizate și alți produși din reticulul endoplasmic.

Veziculele de transport fuzionează instantaneu cu aparatul Golgi și elimină în spațiul vezicular al acestuia substanțele pe care le conțin. La acest nivel, la substanțele secretate sunt adăugate resturi glucidice. O altă funcție importantă a aparatului Golgi este aceea de a compacta substanțele secretate de reticulul endoplasmic în granule foarte concentrate. Pe măsură ce substanțele secretate trec prin straturile cele mai superficiale ale aparatului Golgi, are loc compactarea și prelucrarea lor. În cele din urmă, atât veziculele mari cât și cele mici se desprind continuu din aparatul Golgi, transportând substanțele secretate concentrate, după care difuzează în întreaga celulă.

Cele câteva exemple care urmează oferă informații generale despre durata acestor procese: dacă o celulă glandulară este scufundată într-o baie de aminoacizi radioactivi, moleculele proteice radioactive nou formate pot fi detectate în reticulul endoplasmic rugos în decurs de 3-5 minute. În aproximativ 20 de minute, proteinele nou formate sunt deja prezente în aparatul Golgi, iar în 1-2 ore sunt secretate de la suprafața celulei.

Tipuri de vezicule formate de aparatul Golgi – vezicule secretorii și lizozomi. În celulele specializate în secreția de substanțe, veziculele formate de aparatul Golgi sunt predominant *vezicule secretorii* și conțin proteine ce urmează a fi secretate prin membrana celulară. Aceste vezicule secretorii difuzează inițial către membrana celulară, apoi fuzionează cu aceasta și eliberează conținutul la exterior printr-un mecanism numit *exocitoză*. În cele mai multe cazuri, exocitoza este stimulată de pătrunderea ionilor de calciu în celulă; ionii de calciu interacționează cu membrana veziculară printr-un mecanism necunoscut și determină fuzionarea acesteia cu membrana celulară urmată de exocitoză – care constă în deschiderea suprafeței externe a membranei și eliberarea conținutului veziculei în afara celulei. Unele vezicule sunt însă destinate nevoilor intracelulare.

Utilizarea veziculelor intracelulare pentru refacerea membranei celulare. O parte din veziculele formate de aparatul Golgi fuzionează cu membrana celulară sau cu cea a structurilor intracelulare cum ar fi mitocondriile și chiar reticulul endoplasmic. Acest proces conduce la creșterea suprafeței membranelor și, astfel, la refacerea lor pe măsură ce sunt utilizate. De exemplu, membrana celulară pierde o mare parte din materialul din care este alcătuită de fiecare dată când dă naștere unei vezicule de fagocitoză sau de pinocitoză, iar membranele veziculare provenite din aparatul Golgi refac în permanență membrana celulară.

Pe scurt, sistemul membranar al reticulului endoplasmic și al aparatului Golgi reprezintă un organ cu un metabolism foarte accelerat, capabil să formeze noi structuri intracelulare precum și substanțe care vor fi secretate de către celulă în exterior.

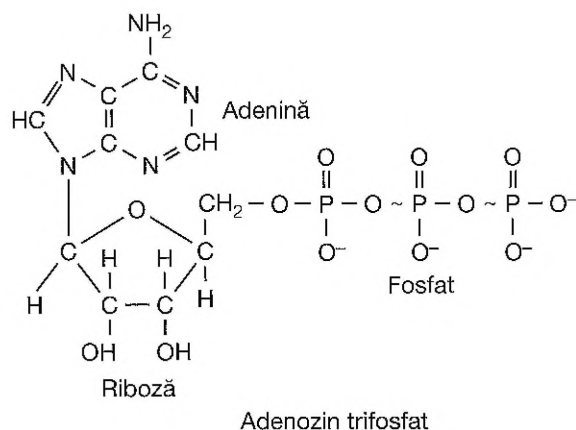
MITOCONDRIILE PRODUC ENERGIE PORNIND DE LA SUBSTANȚELE NUTRITIVE

Principalele substanțe din care celula își extrage energia sunt componentele alimentare care reacționează chimic cu oxigenul – glucidele, lipidele și proteinele. În organismul uman, toate glucidele sunt transformate în *glucoză* de către tubul digestiv și ficat înainte de a ajunge la nivelul celorlalte celule din organism. În același mod, proteinele sunt transformate în *aminoacizi*, iar lipidele în *acizi grași*. **Figura 2-15** ilustrează pătrunderea în celulă a oxigenului și constituenților alimentari – glucoza, acizii grași și aminoacizii. În interiorul celulei, constituenții alimentari reacționează chimic cu oxigenul sub influența enzimelor care controlează

reacțiile chimice și direcționează corect energia eliberată. În Capitolele 63 până la 73 sunt prezentate detaliile privind aceste funcții digestive și metabolice.

Pe scurt, aproape toate aceste reacții oxidative se petrec în mitocondrii, iar energia eliberată este utilizată pentru a forma *ATP*, depozitul de energie. Ulterior, ATP-ul (nu constituenții alimentari inițiali) este utilizat ca substrat energetic pentru aproape toate reacțiile metabolice intracelulare.

Caracteristicile funcționale ale ATP



ATP este un nucleotid acătuit din (1) o bază azotată numită *adenină*, (2) o pentoză numită *riboză* și (3) trei *radicali fosfat*. Ultimii doi radicali fosfat sunt legați de restul moleculei prin așa-numitele *legături fosfat macroergice* care sunt reprezentate în formulă prin simbolul ~. *În condițiile fizice și chimice ale organismului*, fiecare dintre aceste legături macroergice conține aproximativ 12.000 de calorii per mol de ATP, care este cu mult mai mare decât energia depozitată într-o legătură chimică medie, motiv pentru care a fost numită *legătură macroergică*. În plus, această legătură este foarte labilă, astfel încât poate fi scindată instantaneu la nevoie, ori de câte ori este necesară energie pentru a susține alte reacții intracelulare.

Atunci când ATP eliberează energie, se rupe un radical de fosfat și se formează *adenozin difosfat* (*ADP*). Energia astfel eliberată este utilizată pentru a susține nevoile energetice ale altor funcții celulare, cum ar fi sinteza de substanțe și contracția musculară.

Pentru a reface ATP-ul celular pe măsură ce este utilizat, energia rezultată din substanțele nutritive celulare determină recombinarea ADP cu acid fosforic, formându-se o nouă moleculă de ATP, iar întregul proces se repetă fără oprire. Din aceste motive, ATP a fost numit *moneda energetică* a celulei deoarece poate fi cheltuită și refăcută continuu, având un turnover de numai câteva minute.

Reacțiile chimice implicate în sinteza ATP – rolul mitocondriilor. După pătrunderea în celulă, asupra glucozei vor acționa enzimele *citoplasmatice* care o vor transforma în *acid piruvic* (proces numit *glicoliză*). O cantitate mică de ADP se transformă în ATP utilizând energia eliberată pe parcursul acestei conversii, dar aceasta reprezintă mai puțin de 5% din metabolismul energetic global al celulei.

Aproximativ 95% din formarea de ATP are loc în mitocondrii. Acidul piruvic derivat din glucide, acizii grași proveniți din lipide și din aminoacizii formați din proteine vor fi în cele din urmă transformați în *acetil-coenzima A (CoA)* în matricea mitocondriei. La rândul său, acetil-CoA va fi scindată (cu scopul extragerii energiei înmagazinate) în matricea mitocondrială de o nouă serie de enzime, fiind descompusă în cadrul unei secvențe de reacții chimice numită *ciclul acidului citric* sau *ciclul Krebs*. Aceste reacții chimice sunt foarte importante și vor fi descrise în detaliu în Capitolul 68.

În cadrul acestui ciclu, acetil-coenzima A este descompusă în componentele sale, *atomi de hidrogen* și *dioxid de carbon*. CO_2 difuzează în afara mitocondriei și ulterior în afara celulei; în cele din urmă este eliminat din organism pe cale pulmonară.

Dimpotrivă, atomii de hidrogen sunt foarte reactivi, combinându-se cu oxigenul care a difuzat, ca și hidrogenul, în mitocondrie. Combinarea acestor două elemente eliberează o cantitate enormă de energie care este utilizată de mitocondrie pentru a transforma un mare număr de molecule de ADP în ATP. Procesele prin care au loc aceste reacții sunt complexe, necesitând participarea multor enzime proteice care sunt parte componentă a *invaginațiilor membranei* mitocondriale care proemină în matricea mitocondriei. Evenimentul inițial constă în îndepărtarea unui electron din atomul de hidrogen care devine astfel ion de hidrogen. Evenimentul final este reprezentat de combinarea ionilor de hidrogen cu oxigenul pentru a forma apă - proces asociat cu eliberarea unei cantități foarte mari de energie - la nivelul unor proteine globulare de dimensiuni mari numite *ATP-sintetaze*, situate la nivelul invaginațiilor mitocondriale. În cele din urmă, enzima ATP-sintetaza utilizează energia furnizată de ionii de hidrogen pentru a realiza conversia ADP în ATP. Moleculele de ATP nou sintetizate sunt transportate în afara mitocondriei în întreaga citoplasmă și nucleoplasmă, unde energia pe care o stochează este utilizată pentru a asigura nevoile energetice ale diferitelor funcții celulare.

Acest întreg proces de formare a ATP este numit *mecanismul chemiosmotic* al formării ATP. Detaliile chimice și fizice ale acestui mecanism sunt prezentate în Capitolul 68 și multe din funcțiile metabolice ale ATP în organism sunt prezentate pe larg în Capitolele 68 până la 72.

Utilizarea ATP în funcționarea celulei. Energia provenită din ATP este utilizată pentru a întreține trei tipuri principale de funcții celulare: (1) *transportul* transmembranar al diferitelor substanțe, (2) *sinteza componentelor chimice* celulare și (3) *lucrul mecanic*. Rolurile ATP enumerate mai sus sunt ilustrate prin exemple în **Figura 2-16**: (1) asigurarea energiei necesare transportului sodiului prin membrana celulară, (2) susținerea sintezei proteice de către ribozomi și

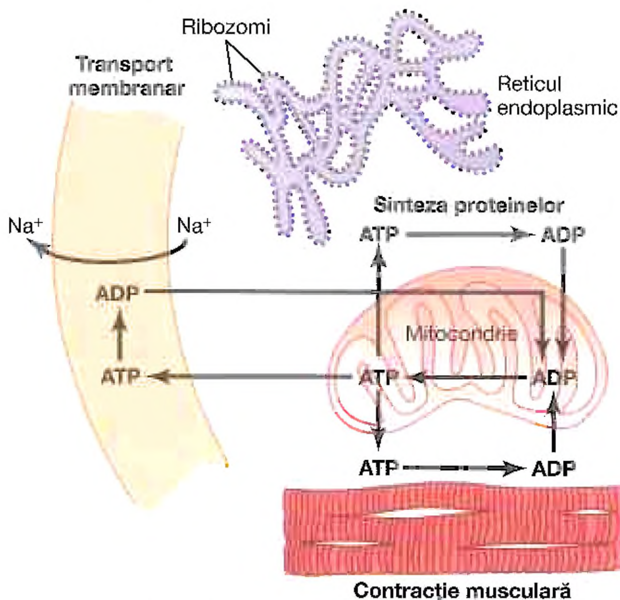


Figura 2-16. Utilizarea adenozin trifosfatului (*ATP*, sintetizat în mitocondrie) pentru furnizarea energiei necesare îndeplinirii celor trei funcții principale ale celulei: transportul membranar, sinteza proteinelor și contracția musculară. ADP, adenozin difosfat.

(3) furnizarea energiei necesare pe parcursul contracției musculare.

Pe lângă transportul membranar de sodiu, energia provenită din ATP este necesară și pentru transportul membranar al ionilor de potasiu, calciu, magneziu, fosfați, cloruri, urați, ioni de hidrogen și a multor alți ioni, precum și al unor substanțe organice. Transportul membranar este un proces atât de important pentru celulă încât unele din celule – celulele tubilor renali, de exemplu - utilizează numai pentru acest scop până la 80% din ATP-ul pe care îl sintetizează.

Alături de proteine, celulele sintetizează de asemenea fosfolipide, colesterol, purine, pirimidine și o mulțime de alte substanțe. Practic, sinteza oricărui compus chimic necesită energie. De exemplu, o singură moleculă proteică poate fi alcătuită din câteva mii de aminoacizi uniți între ei prin legături peptidice. Formarea oricăreia din aceste legături necesită energie care derivă din scindarea a patru legături fosfatmacroergice; astfel, pentru formarea fiecărei molecule proteice este necesară eliberarea energiei înmagazinate în mii de molecule de ATP. Așa se întâmplă în cazul unor celule care utilizează până la 75% din ATP-ul pe care îl conțin pentru a sintetiza noi substanțe chimice, în special proteine; acest lucru se întâmplă mai ales în perioada de creștere celulară.

Ultimul rol important al ATP este cel de a asigura energie celulelor care efectuează lucru mecanic. În Capitolul 6 se va vedea că fiecare contracție a fibrei musculare necesită cheltuirea unei cantități enorme de energie stocată în ATP. Există și alte celule care efectuează lucru mecanic prin alte modalități, în special prin *mișcări ciliare* și *amiboide*, care vor fi descrise ulterior în acest capitol. Sursa de energie pentru toate aceste forme de lucru mecanic este ATP.

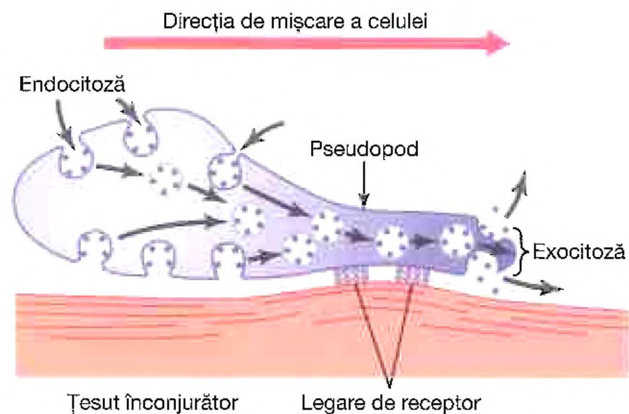


Figura 2-17. Mișcarea amiboidă a unei celule.

În concluzie, ATP este permanent disponibil pentru a elibera rapid sau aproape instantaneu energie în funcție de nevoile celulare. Pentru a înlocui ATP-ul utilizat de celulă au loc reacții chimice mult mai lente, cu eliberare de energie prin descompunerea glucidelor, lipidelor și proteinelor, energie care folosește la refacerea rezervelor de ATP. Peste 95% din aceste molecule de ATP se produc în mitocondrie, ceea ce face ca aceasta să fie numită ”centrala energetică” a celulei.

MOTILITATEA CELULARĂ

Cel mai frecvent tip de mișcare din organism este contracția mușchilor scheletici, a mușchilor netezi și a mușchiului cardiac care alcătuiesc aproape 50% din masa corporală. Funcțiile specializate ale acestor celule sunt discutate în Capitolele de la 6 la 9. În celelalte celule au loc alte două tipuri de mișcare – *deplasarea amiboidă* și *mișcările ciliare.*

MIȘCAREA AMIBOIDĂ

Acest tip de mișcare implică întreaga celulă și are loc în raport cu mediul său înconjurător, așa cum este mișcarea leucocitelor prin țesuturi. Numele i se datorează asemănării cu mișcarea amoebei, acest organism primitiv reprezentând un instrument excelent pentru studierea fenomenului menționat.

În mod caracteristic, deplasarea amoebei începe prin formarea unui *pseudopod* la unul din capetele celulei. Acesta se proiectează la distanță de corpul celulei, pătrunzând într-o altă zonă de țesut după care și restul celulei este tras către pseudopod. În **Figura 2-17** este prezentat acest proces, fiind ilustrată o celulă alungită la a cărei extremitate dreaptă s-a format un pseudopod. Membrana acestei extremități a celulei se deplasează în permanență către anterior, în timp ce membrana extremității din stânga urmează mișcările celeilalte pe măsură ce celula se deplasează.

Mecanismul mișcării amiboide. **Figura 2-7** prezintă principiul general al mișcării amiboide. În mare, aceasta rezultă din formarea permanentă a unei noi membrane celulare la capătul activ al pseudopodului și absorbția acesteia

în porțiunea mijlocie și terminală ale celulei. Alte două procese sunt esențiale pentru menținerea mișcării celulare. Primul proces constă în atașarea pseudopodului la țesutul din jur, rămânând fixat în poziția sa extremă, în timp ce restul corpului celular este tras înainte către punctul de fixare. Această legare se realizează prin intermediul proteinelor receptor existente de-a lungul marginii interne a veziculelor de exocitoză. Atunci când veziculele sunt înglobate în membrana pseudopodului, acestea se deschid astfel încât conținutul lor este expus spre exterior, iar receptorii vor protruziona în afară și se vor atașa de liganzii din țesutul înconjurător.

La extremitatea opusă a celulei, receptorii se desprind de liganzi și formează noi vezicule de endocitoză. Ulterior, aceste vezicule se deplasează în interiorul celulei către extremitatea care a emis pseudopodul, unde sunt utilizate pentru a forma o nouă membrană pentru pseudopod.

Al doilea eveniment esențial pentru deplasare constă în asigurarea energiei necesare pentru a deplasa corpul celular în direcția pseudopodului. În citoplasma tuturor celulelor se află o cantitate moderată sau mai mare dintr-o proteină specială numită *actină*. Cea mai mare parte a acesteia se găsește sub formă monomoleculară care nu asigură capacitate de mișcare; în schimb acești monomeri polimerizează și alcătuiesc o rețea de filamente, această rețea contractându-se atunci când se atașează de o proteină care poate lega actina, cum este *miozina*. Energia întregului proces este asigurată de compusul macroergic, ATP. Acesta este mecanismul care se petrece în pseudopod în timpul mișcării celulare, când se formează din nou o astfel de rețea de filamente de actină în interiorul pseudopodului în creștere. Contracțiile au loc și în ectoplasma corpului celular în care este deja prezentă o rețea de actină formată anterior, imediat sub membrana celulară.

Tipuri de celule care efectuează mișcare amiboidă. Cele mai cunoscute astfel de celule din corpul uman sunt *leucocitele sangvine* după ieșirea din sânge în țesuturi, unde formează *macrofagele tisulare*. Și alte tipuri de celule se pot deplasa prin mișcări amiboide în anumite circumstanțe. De exemplu, fibroblaștii se deplasează într-o zonă lezată pentru a ajuta la repararea ei, chiar și celulele stratului germinativ al tegumentului, care sunt în general complet sesile, se deplasează către zona incizată asigurând închiderea acesteia. În final, deplasarea celulelor este deosebit de importantă pentru dezvoltarea embrionului și fătului după fecundarea ovulului. De exemplu, celulele embrionare trebuie deseori să migreze pe distanțe lungi de la zona de origine către alte regiuni pe parcursul dezvoltării unor structuri speciale.

Controlul deplasării amiboide – chemotactismul. Cel mai important factor inițiator al mișcării amiboide este *chemotactismul* care are la bază prezența în țesuturi a anumitor substanțe chimice. Orice astfel de substanță care produce chemotactism este numită *substanță chemotactică*. Majoritatea celulelor caracterizate prin mișcare amiboidă se deplasează către sursa de substanță chemotactică – altfel spus, de la o zonă de concentrație scăzută spre o zonă cu concentrație mai ridicată a substanței respective – iar procesul se numește *chemotactism pozitiv*. Unele celule însă se îndepărtează de sursă, fenomen numit *chemotactism negativ*.

Care este modalitatea prin care chemotactismul controlează direcția de mișcare amiboidă? Deși răspunsul nu este cert, se știe că porțiunea celulei expusă cel mai mult la substanța chemotactică suferă modificări membranare care declanșează formarea pseudopodului.

CILII ȘI MIȘCĂRILE CILIARE

Al doilea tip de motilitate celulară, mișcarea ciliară, este reprezentată de mișcările ca niște bătăi ale cililor de pe suprafața celulară. Acest tip de mișcare are loc cu precădere în două regiuni ale organismului: la suprafața căilor respiratorii și pe suprafața internă a trompelor uterine aparținând tractului reproducător. La nivelul cavității nazale și al căilor respiratorii inferioare, mișcarea de bătaie a cililor determină deplasarea stratului superficial de mucus către faringe cu o viteză de aproximativ 1 cm/min, în acest mod având loc curățarea permanentă a acestor căi de acumulările de mucus și particule care au fost reținute local. La nivelul trompelor uterine, cilii determină mișcarea lentă a lichidelor de la ostiumul trompelor uterine către cavitatea uterină; această mișcare a lichidelor transportă ovulul de la ovar către uter.

Așa cum se vede în **Figura 2-18**, un cil are aspectul unui fir de păr cu vârf ascuțit, drept sau curbat, care se proiectează 2-4 microni de la suprafața celulei. De obicei o celulă are mai mulți cili – luând ca exemplu celulele epiteliale din interiorul căilor respiratorii, fiecare celulă are pe suprafață aproximativ 200 de cili. Fiecare cil este acoperit de un pliu al membranei celulare și susținut de 11 microtubuli – 9 tubuli dubli localizați în jurul regiunii periferice a acestuia și 2 tubuli unici la baza regiunii centrale, așa cum se arată pe secțiunea transversală prezentată în **Figura 2-18**. Fiecare cil provine dintr-o structură aflată imediat dedesubtul membranei celulare numită *corpul bazal* al cilului.

Flagelul spermatozoidului este similar cu cilul; de fapt se aseamănă cu acesta mai mult în ceea ce privește structura și mecanismul contractil. Cu toate acestea, flagelul este mult mai lung iar mișcările sale sunt unde cvasi-sinusoidale, nu mișcări de bătaie.

În medalionul **Figurii 2-18** este prezentată mișcarea unui cil. Mișcările anterograde ale cilului sunt bruște, rapide, similare unui bici, cu viteza de 10-20 pe secundă, înclinându-se foarte mult la locul în care proiectează din suprafața celulei. După aceea revine lent la poziția inițială. Mișcările rapide de înclinare anterogradă împing lichidul adiacent celulei în direcția de mișcare a cilului; mișcarea opusă, lentă, de revenire la poziția inițială nu are aproape niciun efect asupra mișcării lichidului. Ca urmare, lichidul este permanent împins în direcția mișcării rapide înainte. Deoarece majoritatea celulelor ciliate prezintă pe suprafața lor un număr mare de cili iar aceștia sunt orientați în aceeași direcție, consecința este aceea că mișcarea lichidelor are loc de la o zonă la alta a suprafeței celulare.

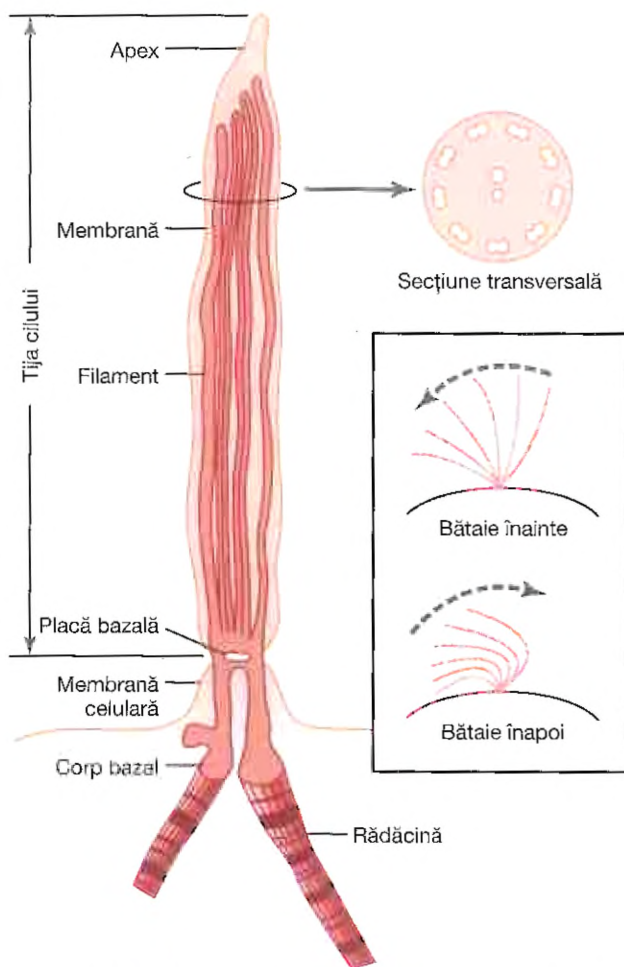


Figura 2-18. Structura şi funcţia cilului. (*Modificat după Satir P: Cilia, Sci Am 204:108, 1961. Copyright Donald Garber: Executor of the estate of Bunji Tagawa.*)

Mecanismul mişcării ciliare. Deşi nu se cunosc toate aspectele mişcării ciliare, următoarele elemente au fost demonstrate: în primul rând, cei nouă tubuli dubli şi cei doi unici sunt interconectaţi prin punţi alcătuite din complexe proteice; întregul ansamblu format din tubuli şi punţile dintre ei se numeşte *axonemă*. În al doilea rând, chiar şi după îndepărtarea membranei şi distrugerea celorlalte elemente ale cilului cu excepţia axonemei, cilul poate să se încline în continuare dacă este menţinut în condiţii corespunzătoare. În al treilea rând, după îndepărtarea celorlalte structuri ale cilului cu excepţia axonemei sunt necesare două condiţii pentru ca aceasta să continue să bată: (1) disponibilitatea ATP şi (2) condiţii ionice corespunzătoare, în special concentraţii potrivite ale ionilor de magneziu şi calciu. În al patrulea rând, în timpul mişcării înainte a cilului, tubulii dubli de pe extremitatea frontală a cilului glisează în afară, către capătul cilului, în timp ce tubulii de pe extremitatea posterioară rămân în aceeaşi poziţie. În al cincilea rând, multiple braţe proteice alcătuite din proteina *dineină*, care prezintă activitate enzimatică asupra adenozin trifosfatului (ATP-ază), se proiectează de la nivelul fiecărui tubul dublu către tubulul dublu adiacent.

Având în vedere aceste informaţii de bază, s-a demonstrat că eliberarea de energie din ATP la contactul cu braţele ATP-azice de dineină produce "alunecarea" rapidă a extremităţii acestor braţe de-a lungul suprafeţei tubulului dublu adiacent. Dacă tubulii frontali alunecă spre exterior în timp ce tubulii posteriori rămân în aceeaşi poziţie, se produce curbarea cilului.

Modul în care este controlată contracţia ciliară nu este cunoscut. S-a observat că cilii unor celule cu anomalii genetice nu prezintă cei doi tubuli unici centrali, consecinţa fiind că aceşti cili nu au motilitate. Deşi mecanismul exact nu este cunoscut, se presupune că de-a lungul acestor doi tubuli centrali se transmite un semnal electrochimic care activează braţele de dineină.

Bibliografie

Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al: Molecular Biology of the Cell, 6th ed. New York: Garland Science, 2007.

Bohdanowicz M, Grinstein S: Role of phospholipids in endocytosis, phagocytosis, and macropinocytosis. Physiol Rev 93:69, 2013.

Boya P, Reggiori F, Codogno P: Emerging regulation and functions of autophagy. Nat Cell Biol 15:713, 2013.

Brandizzi F, Barlowe C: Organization of the ER-Golgi interface for membrane traffic control. Nat Rev Mol Cell Biol 14:382, 2013.

Chen S, Novick P, Ferro-Novick S: ER structure and function. Curr Opin Cell Biol 25:428, 2013.

Drummond IA: Cilia functions in development. Curr Opin Cell Biol 24:24, 2012.

Edidin E: Lipids on the frontier: a century of cell-membrane bilayers. Nat Rev Mol Cell Biol 4: 414, 2003.

Guerriero CJ, Brodsky JL: The delicate balance between secreted protein folding and endoplasmic reticulum-associated degradation in human physiology. Physiol Rev 92:537, 2012.

Hamasaki M, Shibutani ST, Yoshimori T: Up-to-date membrane biogenesis in the autophagosome formation. Curr Opin Cell Biol 25:455, 2013.

Hla T, Dannenberg AJ: Sphingolipid signaling in metabolic disorders. Cell Metab 16:420, 2012.

Insall R: The interaction between pseudopods and extracellular signalling during chemotaxis and directed migration. Curr Opin Cell Biol 25:526, 2013.

Jin T: Gradient sensing during chemotaxis. Curr Opin Cell Biol 25:532, 2013.

Kikkawa M: Big steps toward understanding dynein. J Cell Biol 202:15, 2013.

Lamb CA, Yoshimori T, Tooze SA: The autophagosome: origins unknown, biogenesis complex. Nat Rev Mol Cell Biol 14:759, 2013.

Marzetti E, Csiszar A, Dutta D, et al: Role of mitochondrial dysfunction and altered autophagy in cardiovascular aging and disease: from mechanisms to therapeutics. Am J Physiol Heart Circ Physiol 305:H459, 2013.

Nakamura N, Wei JH, Seemann J: Modular organization of the mammalian Golgi apparatus. Curr Opin Cell Biol 24:467, 2012.

Nixon RA: The role of autophagy in neurodegenerative disease. Nat Med 19:983, 2013.

Smith JJ, Aitchison JD: Peroxisomes take shape. Nat Rev Mol Cell Biol 14:803, 2013.

van der Zand A, Tabak HF: Peroxisomes: offshoots of the ER. Curr Opin Cell Biol 25:449, 2013.



Controlul genetic al sintezei proteinelor, al funcțiilor și reproducerii celulelor

Este unanim recunoscut faptul că genele, localizate în nucleul tuturor celulelor organismului, controlează transmiterea ereditară a informației genetice de la părinți la urmași, însă este mai puțin cunoscut faptul că aceleași gene controlează în permanență funcționarea tuturor celulelor organismului. Genele controlează funcțiile celulare prin determinarea tipului de componente sintetizate în celulă – elemente structurale, enzime sau alte substanțe chimice.

În **Figura 3-1** este ilustrată schema generală a controlului genetic. Fiecare genă, care este alcătuită dintr-un acid nucleic denumit *acid dezoxiribonucleic (ADN)*, controlează formarea unui alt acid nucleic, *acidul ribonucleic (ARN)*; acest ARN se distribuie ulterior în celulă și controlează formarea unei proteine specifice. Acest întreg proces, de la *transcripția* codului genetic în nucleu la *translația* codului ARN și la sinteza proteinelor în citoplasma celulară, poartă denumirea de *exprimarea genelor*.

Datorită faptului că există mai mult de 30.000 de gene diferite în fiecare celulă, este posibil ca în celulă să fie sintetizat un număr foarte mare de proteine. De fapt, moleculele de ARN transcrise de pe același segment de ADN (aceeași genă) pot fi procesate în mai multe feluri de către celulă, având ca rezultat versiuni alternative ale aceleași proteine. Numărul total de proteine sintetizate de către diferitele tipuri celulare din organism este de aproximativ 100.000.

Unele dintre proteinele din celulă sunt *proteine structurale* care, în asociere cu diverse lipide și carbohidrați, alcătuiesc diferite organite celulare discutate în Capitolul 2. Cu toate acestea, majoritatea proteinelor sunt *enzime* care catalizează diferite reacții chimice din interiorul celulelor. De exemplu, enzimele sunt responsabile de desfășurarea tuturor reacțiilor oxidative care asigură energia celulei, precum și de sinteza tuturor substanțelor chimice din celulă, cum sunt lipidele, glicogenul și adenozin trifosfatul (ATP).

GENELE DIN INTERIORUL NUCLEULUI CONTROLEAZĂ SINTEZA PROTEINELOR

În nucleu se regăsește un număr mare de gene înșiruite, sub forma unor molecule foarte lungi de ADN dublu catenar elicoidal, având fiecare o greutate moleculară de ordinul miliardelor. Un segment foarte scurt al unei astfel de molecule este ilustrat în **Figura 3-2**. Această moleculă este alcătuită din multipli compuși chimici cu structură simplă, conectați într-o manieră regulată ale cărei detalii structurale sunt discutate în următoarele paragrafe.

Unitățile elementare din care este alcătuit ADN-ul

În **Figura 3-3** sunt prezentați compușii chimici elementari din care este alcătuit ADN-ul. Aceștia sunt (1) *acidul fosforic*, (2) un glucid numit *dezoxiriboză*, și (3) patru *baze* azotate (două purinice, *adenina* și *guanina*, și două pirimidinice, *timina* și *citozina*). Acidul fosforic și dezoxiriboza alcătuiesc cele două catene elicoidale care formează structura de rezistență a moleculei de ADN, iar bazele azotate se dispun între aceste două catene și realizează legătura dintre ele, după cum este ilustrat în **Figura 3-6**.

Nucleotidele

Prima etapă în sinteza ADN este combinarea unei molecule de acid fosforic cu o moleculă de dezoxiriboză și cu una

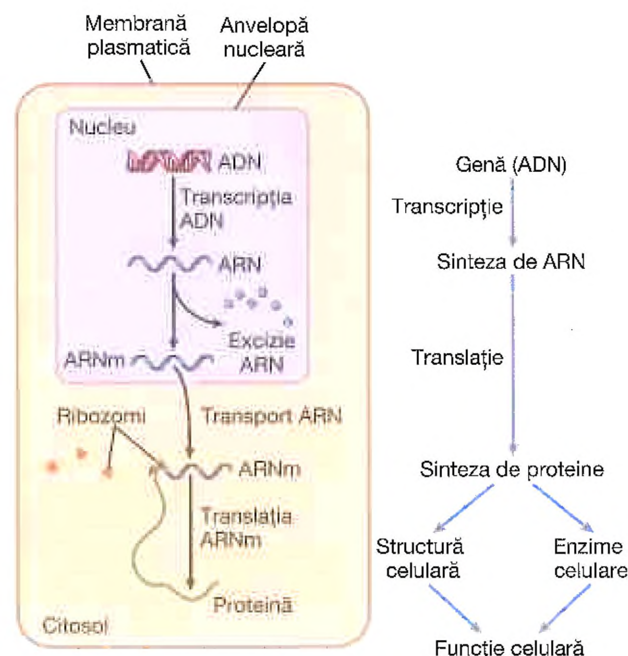


Figura 3-1. Schema generală care ilustrează modul în care genele controlează funcțiile celulare. ARNm, ARN mesager.

dintre cele patru baze azotate pentru a forma un nucleotid. Sunt sintetizate astfel patru tipuri de nucleotide, care corespund fiecăreia dintre cele patru baze azotate: *acizii dezoxiadenilic, dezoxitimidilic, dezoxiguanilic* și *dezoxicitidilic*. În **Figura 3-4** este ilustrată structura chimică a acidului dezoxiadenilic, iar în **Figura 3-5** sunt indicate simbolurile pentru cele patru nucleotide care intră în componența ADN-ului.

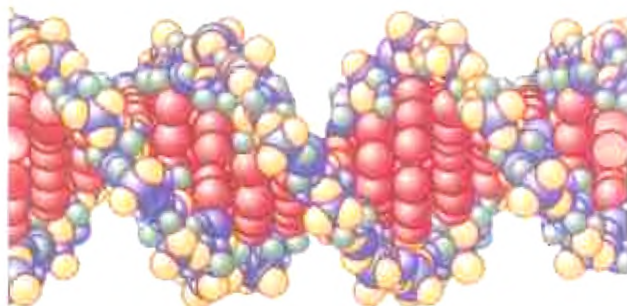


Figura 3-2. Structura elicoidală, dublu-catenară a unei gene. Exteriorul catenelor este alcătuit din acid fosforic și zaharul dezoxiriboză. Moleculele din interior, care interconectează cele două catene ale helixului, sunt baze purinice și pirimidinice; acestea alcătuiesc „codul" genei.

Organizarea nucleotidelor pentru a alcătui două catene de ADN unite între ele prin legături slabe

În **Figura 3-6** este ilustrată modalitatea prin care mai multe nucleotide sunt unite pentru alcătuirea a două catene de ADN. Cele două catene sunt unite prin legături transversale slabe, evidențiate în **Figura 3-6** sub forma unor linii întrerupte cu dispoziție centrală. Se observă că structura de rezistență a fiecărei catene de ADN este alcătuită din molecule alternative de acid fosforic și dezoxiriboză. Bazele purinice și pirimidinice sunt atașate de zonele laterale ale moleculelor de dezoxiriboză. Ulterior, prin intermediul *legăturilor* slabe *de hidrogen* (liniile întrerupte) dintre bazele purinice și pirimidinice, cele două catene de ADN sunt menținute unite.

De remarcat următoarele:

1. Fiecare nucleotid care conține *adenină* (o bază purinică) se leagă întotdeauna de un nucleotid din catena opusă care conține *timină* (o bază pirimidinică).
2. Fiecare nucleotid care conține *guanină* (o bază purinică) se leagă întotdeauna de un nucleotid din catena opusă care conține *citozină* (o bază pirimidinică).

Astfel, în **Figura 3-6**, secvența perechilor de baze complementare este CG, CG, GC, TA, CG, TA, GC, AT și AT. Datorită forței reduse a legăturilor de hidrogen, cele

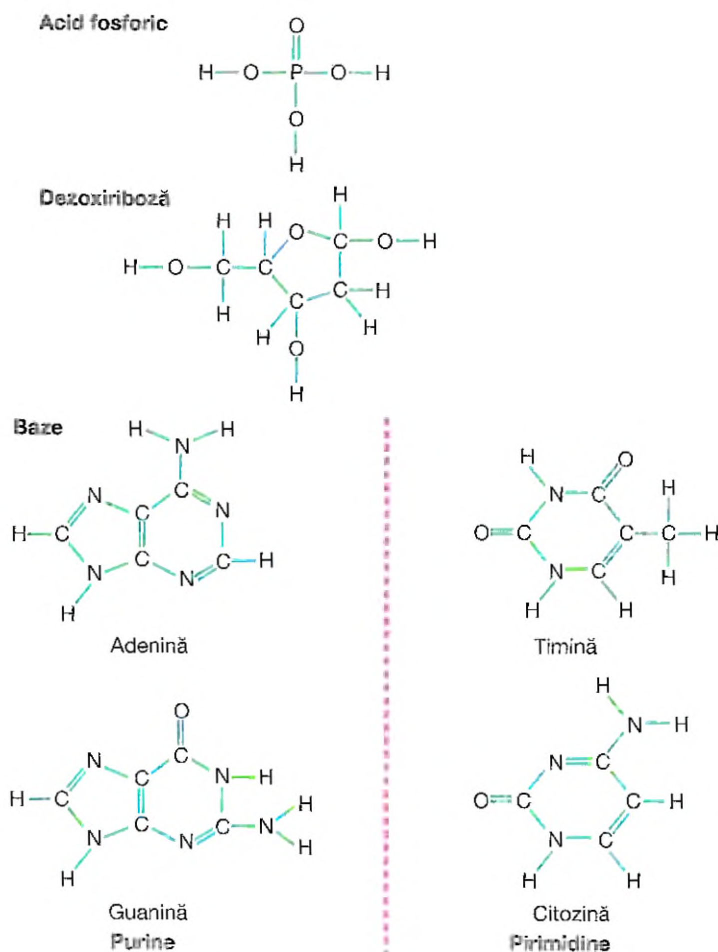


Figura 3-3. Moleculele elementare care alcătuiesc ADN-ul.

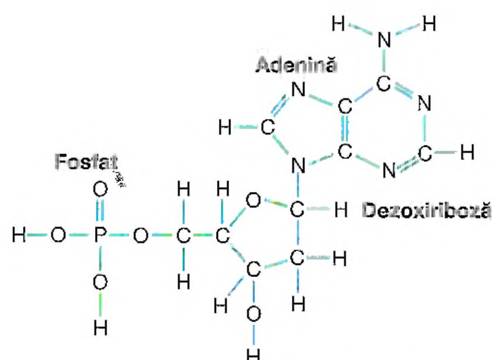


Figura 3-4. Acidul dezoxiadenilic, una dintre nucleotidele prezente în structura ADN-ului.

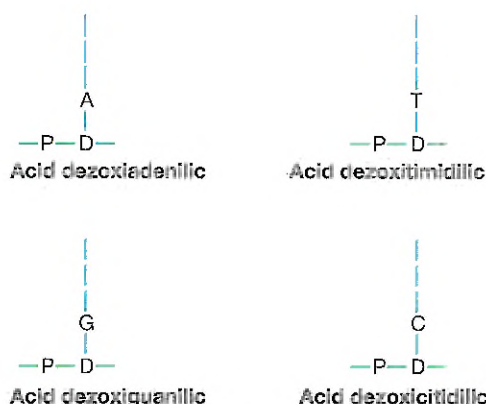


Figura 3-5. Simbolurile celor patru nucleotide care se combină pentru a forma ADN-ul. Fiecare nucleotidă conține acid fosforic (*P*), dezoxiriboză (*D*) și una dintre cele patru baze azotate: *A*, adenină; *T*, timină; *G*, guanină; sau *C*, citozină.

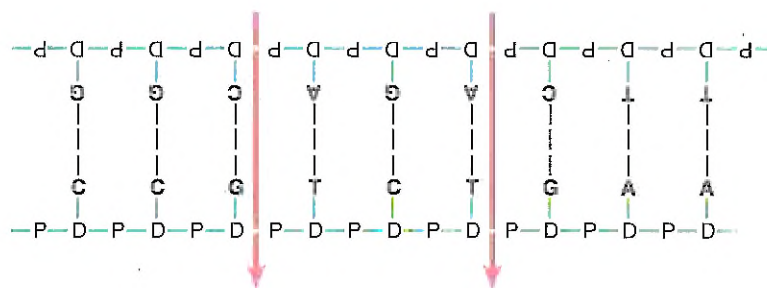


Figura 3-6. Dispunerea dezoxiribonucleotidelor la nivelul unei catene duble de ADN.

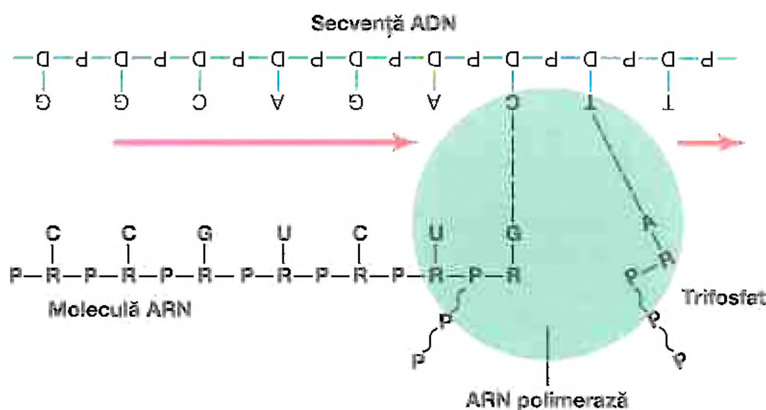


Figura 3-7. Combinația ribonucleotidelor cu o catenă de ADN pentru a forma o moleculă de ARN care transportă codul genetic de la nivelul genei în citoplasmă. Enzima *ARN-polimerază* se deplasează de-a lungul catenei de ADN și sintetizează molecula de ARN.

două catene se pot separa cu ușurință, fenomen care se produce frecvent în timpul funcționării lor în celulă.

Pentru a avea o imagine mai apropiată de realitate a ADN-ului din **Figura 3-6**, se prind imaginar cele două capete ale sale și se răsucesc într-un helix. La fiecare rotație completă a helixului moleculei de ADN se găsesc zece perechi de nucleotide, după cum se observă în **Figura 3-2**.

CODUL GENETIC

Importanța ADN-ului derivă din capacitatea acestuia de a controla sinteza proteinelor, care se realizează prin intermediul *codului genetic*. Când cele două catene ale moleculei de ADN sunt separate, bazele purinice și pirimidinice sunt expuse la nivelul fiecărei catene, situație evidențiată la nivelul catenei superioare din **Figura 3-7**. Aceste baze expuse sunt cele care formează codul genetic.

Codul genetic este alcătuit din „triplete" succesive de baze – fiecare triplet reprezentând o *secvență cod*. Aceste triplete succesive controlează în ultimă instanță secvența aminoacizilor din molecula proteică ce urmează să fie sintetizată în celulă. Catena superioară de ADN din **Figura 3-6**, citind de la stânga la dreapta, conține codul genetic GGC, AGA, CTT, tripletele fiind separate între ele prin săgeți. Urmărind acest cod în **Figurile 3-7** și **3-8**, se observă că aceste trei triplete sunt responsabile pentru adăugarea succesivă a trei aminoacizi – *prolină*, *serină* și *acid glutamic* – la noua moleculă de proteină în formare.



Figura 3-8. Un segment din molecula de ARN, cu evidențierea a trei codoni ARN – CCG, UCU și GAA – care controlează atașarea aminoacizilor prolină, serină și respectiv acid glutamic la nivelul lanțului proteic în formare.

CODUL ADN DIN NUCLEU ESTE TRANSCRIS ÎN CODUL ARN DIN CITOPLASMĂ – PROCESUL DE TRANSCRIPȚIE

Datorită faptului că ADN-ul este localizat în nucleul celulei, iar majoritatea funcțiilor celulare se desfășoară în citoplasmă, este necesar să existe anumite modalități prin care genele din nucleu să controleze reacțiile chimice din citoplasmă. Acest obiectiv este atins prin intermediul unui alt tip de acid nucleic, ARN, a cărui sinteză este controlată de ADN-ul nuclear. Astfel, după cum este indicat în **Figura 3-7**, codul este transferat spre ARN; acest proces este denumit *transcripție*. ARN-ul difuzează din nucleu prin porii nucleari spre compartimentul citoplasmatic, unde controlează sinteza proteinelor.

ARN ESTE SINTETIZAT ÎN NUCLEU PORNIND DE LA O MATRIȚĂ ADN

În timpul sintezei ARN, cele două catene ale moleculei de ADN se separă temporar; una dintre aceste catene este utilizată ca matriță pentru sinteza unei molecule de ARN. Tripletele ADN controlează formarea unor triplete *complementare* (denumite *codoni*) la nivelul ARN. Acești codoni vor controla secvența de aminoacizi din proteina care urmează a fi sintetizată în citoplasma celulei.

Unitățile elementare din care este alcătuit ARN-ul. Entitățile elementare din care este alcătuit ARN-ul sunt aproape identice cu cele din componența ADN-ului, cu excepția a două diferențe. În primul rând, glucidul dezoxiriboză nu este utilizat pentru formarea ARN. În locul acestuia se găsește un alt glucid cu o compoziție ușor modificată, *riboza*, ce conține un ion hidroxil suplimentar adăugat structurii inelare. În al doilea rând, timina este substituită cu o altă bază pirimidinică, *uracilul*.

Formarea ribonucleotidelor. Unitățile elementare din care este alcătuit ARN-ul formează *ribonucleotidele*, la fel ca și în cazul sintezei ADN. Și în acest caz sunt utilizate patru nucleotide distincte pentru sinteza ARN. Aceste nucleotide conțin bazele azotate *adenină, guanină, citozină* și *uracil*. Se observă că acestea sunt identice cu cele din ADN, cu excepția uracilului, care este prezent în ARN în locul timinei.

"Activarea" ribonucleotidelor. Etapa următoare în sinteza ARN este "activarea" ribonucleotidelor de o enzimă denumită *ARN-polimerază*. Acest eveniment se produce prin adăugarea la fiecare nucleotid a doi radicali fosfat suplimentari, cu formarea consecutivă de trifosfați (ilustrat prin cele două ribonucleotide din partea dreaptă a **Figurii 3-7**). Acești doi radicali fosfat sunt atașați nucleotidului prin intermediul unor *legături fosfat-macroergice* create cu ajutorul energiei obținute din ATP.

Rezultatul acestui proces de activare este furnizarea unei mari cantități de energie fiecărui nucleotid, energie utilizată pentru desfășurarea reacțiilor chimice prin care la extremitatea moleculei de ARN în formare sunt adăugate ribonucleotide noi.

FORMAREA LANȚULUI DE ARN DIN NUCLEOTIDE ACTIVATE PRIN UTILIZAREA CATENEI ADN CA MATRIȚĂ – PROCESUL DE TRANSCRIPȚIE

Sinteza moleculei de ARN se realizează conform schemei prezentate în **Figura 3-7**, prin acțiunea unei enzime denumite *ARN-polimerază*. Aceasta este o enzimă voluminoasă de natură proteică ce are numeroase proprietăți funcționale necesare sintezei moleculei de ARN. Aceste proprietăți sunt următoarele:

1. La nivelul catenei ADN, imediat înaintea primei gene, se găsește o secvență de nucleotide denumită *promotor*. ARN-polimeraza are o structură complementară care recunoaște promotorul și se atașează la nivelul acestuia. Aceasta este etapa esențială pentru inițierea formării moleculei de ARN.
2. După atașarea ARN-polimerazei de promotor, aceasta determină derularea dublului helix ADN pe o distanță de aproximativ două rotații, urmată de separarea segmentelor derulate ale celor două catene.
3. Polimeraza începe să se deplaseze de-a lungul catenei ADN, derulând și separând cele două catene ADN în timp ce înaintează. Pe măsură ce avansează, adaugă câte un ribonucleotid activat la extremitatea noii molecule de ARN în formare, urmând etapele de mai jos:
    a. Inițial, determină formarea unei legături de hidrogen între ultima bază azotată din ADN și baza unui ribonucleotid complementar din nucleoplasmă.
    b. În etapa următoare ARN-polimeraza scindează succesiv doi din cei trei radicali fosfat care se găsesc pe fiecare ribonucleotid activat, cu eliberarea unor cantități mari de energie din legăturile fosfat-macroergice; această energie este utilizată pentru realizarea legăturii covalente dintre radicalul fosfat restant pe nucleotid și riboza aflată la extremitatea lanțului ARN în formare.

c. Atunci când ARN-polimeraza ajunge la sfârșitul genei din structura ADN, întâlnește o nouă secvență de dezoxiribonucleotide denumită *secvența de terminare a lanțului*; aceasta determină ARN-polimeraza și lanțul nou format de ARN să se separe de catena de ADN. Ulterior, polimeraza poate fi reutilizată în mod repetat pentru sinteza altor molecule de ARN.

d. Pe măsură ce noua catenă de ARN este sintetizată, legăturile slabe de hidrogen dintre aceasta și matrița ADN se rup datorită faptului că matrița ADN are afinitate crescută pentru reunirea cu catena ADN complementară. Astfel, lanțul ARN este forțat să se desprindă de ADN, fiind eliberat în nucleoplasmă.

În acest fel, codul genetic înscris în catena de ADN este în final transmis sub formă *complementară* în lanțul ARN. Ribonucleotidele se combină întotdeauna cu dezoxiribonucleotidele respectând următoarele combinații ale bazelor azotate:

Baze ADN	Baze ARN
Guanină	Citozină
Citozină	Guanină
Adenină	Uracil
Timină	Adenină

Există diverse tipuri de ARN. Pe măsură ce cercetările privind ARN-ul au avansat, au fost descoperite numeroase tipuri diferite de ARN. Unele tipuri de ARN sunt implicate în sinteza proteică, în timp ce alte tipuri deservesc ca reglatori ai funcțiilor genelor sau sunt implicați în modificările post-transcripționale ale ARN. Funcțiile unor tipuri de ARN, în special cele care nu sunt implicate în sinteza proteică, rămân un mister. Următoarele șase tipuri de ARN îndeplinesc roluri independende și diferite în sinteza proteică:

1. *ARN mesager precursor* (pre-ARNm), este o catenă singulară, voluminoasă de ARN, care este procesată în nucleu în vederea formării ARN-ului mesager matur (ARNm). Pre-ARN-ul include două tipuri diferite de segmente denumite *introni*, care sunt îndepărtați în cursul unui proces denumit splicing (excizie), și *exoni*, care intră în structura finală a ARNm.
2. *ARN nuclear mic* (snARN, small nuclear) controlează procesul de splicing al pre-ARNm în vederea formării ARNm.
3. *ARN mesager* (ARNm) transferă codul genetic în citoplasmă, unde controlează tipul de proteină sintetizată.
4. *ARN de transfer* (ARNt) transportă aminoacizii activați la nivelul ribozomilor, unde aceștia sunt utilizați pentru sinteza noii molecule proteice.
5. *ARN ribozomal* în asociere cu aproximativ 75 de proteine diferite formează *ribozomii*, structurile fizice și chimice la nivelul cărora se produce sinteza propriu-zisă a proteinelor.
6. *MicroARN* (miARN) sunt molecule monocatenare de ARN care conțin 21 până la 23 de nucleotide și care pot regla procesele de transcripție și translație ale genelor.

ARN-UL MESAGER - CODONII

Moleculele de *ARN mesager* sunt catene lungi, simple de ARN aflate în suspensie în citoplasmă. Aceste molecule sunt alcătuite din câteva sute până la câteva mii de ribonucleotide nepereche în catene nepereche, care conțin *codoni* complementari tripletelor din genele ADN. În **Figura 3-8** este prezentat un mic segment al unei molecule de ARN mesager. Codonii conținuți de acest segment sunt CCG, UCU și GAA. Aceștia sunt codonii corespunzători aminoacizilor prolină, serină și acid glutamic. Transcripția acestor codoni din molecula de ADN în molecula de ARN este ilustrată în **Figura 3-7**.

Codonii ARN pentru diferiți aminoacizi. **Tabelul 3-1** prezintă codonii ARN pentru fiecare dintre cei 20 aminoacizi prezenți în moleculele proteice. Se observă că majoritatea aminoacizilor sunt reprezentați de mai mult de un singur codon; de asemenea, un codon reprezintă semnalul pentru "debutul sintezei moleculei proteice", iar trei codoni reprezintă

Tabelul 3-1 Codonii ARN pentru aminoacizi și codonii start și stop

Aminoacid	ARN Codoni					
Alanină	GCU	GCC	GCA	GCG		
Arginină	CGU	CGC	CGA	CGG	AGA	AGG
Asparagină	AAU	AAC				
Acid aspartic	GAU	GAC				
Cisteină	UGU	UGC				
Acid glutamic	GAA	GAG				
Glutamină	CAA	CAG				
Glicină	GGU	GGC	GGA	GGG		
Histidină	CAU	CAC				
Izoleucină	AUU	AUC	AUA			
Leucină	CUU	CUC	CUA	CUG	UUA	UUG
Lizină	AAA	AAG				
Metionină	AUG					
Fenilalanină	UUU	UUC				
Prolină	CCU	CCC	CCA	CCG		
Serină	UCU	UCC	UCA	UCG	AGC	AGU
Treonină	ACU	ACC	ACA	ACG		
Triptofan	UGG					
Tirozină	UAU	UAC				
Valină	GUU	GUC	GUA	GUG		
Start (CI)	AUG					
Stop (CT)	UAA	UAG	UGA			

CI, inițiator al lanțului ; CT, terminarea alungirii lanțului de aminoacizi.

semnalul pentru "oprirea sintezei moleculei proteice". În **Tabelul 3-1** aceste două categorii de codoni sunt desemnați CI ("codon inițiator" al lanțului de aminoacizi sau "codon start") și CT (codoni ce desemnează "terminarea alungirii" lanțului de aminoacizi sau "codon stop").

ARN DE TRANSFER - ANTICODONII

Un alt tip de ARN care are un rol esențial în sinteza proteinelor este denumit ARN de transfer (*ARNt*) datorită faptului că transferă moleculele de aminoacizi la locul sintezei proteice. Fiecare tip de ARNt se combină în mod specific cu unul dintre cei 20 de aminoacizi care urmează să fie încorporați în proteine. ARNt funcționează ca *moleculă de transport* a aminoacidului specfic la nivelul ribozomilor, unde se formează proteinele. La acest nivel, fiecare tip specific de ARNt recunoaște un anumit codon din molecula de ARNm descrisă ulterior și astfel furnizează aminoacidul potrivit la locul adecvat din lanțul moleculei de proteină nou formate.

ARN de transfer, care este alcătuit din doar aproximativ 80 de nucleotide, este o moleculă relativ mică în comparație cu ARNm. Reprezintă un lanț pliat de nucleotide, având aspectul unei frunze de trifoi, după cum este indicat în **Figura 3-9**. La o extremitate a moleculei există întotdeauna acid adenilic; la acest nivel, aminoacidul transportat se atașează la un grup hidroxil al ribozei acidului adenilic.

Deoarece funcția ARNt este de a determina atașarea unui aminoacid specific la nivelul lanțului proteic în formare, este esențial ca fiecare tip de ARNt să prezinte specificitate pentru un anumit codon din ARNm. Elementul specific de la nivelul ARNt care-i permite acestuia să recunoască un anumit codon este reprezentat și în acest caz de un triplet de nucleotide denumit *anticodon*. Acesta este localizat în zona de mijloc a moleculei de ARNt (în partea inferioară a configurației prezentate în **Figura 3-9**). În timpul formării moleculei proteice, bazele anticodonului se combină prin formarea de legături de hidrogen cu bazele codonului din ARNm. În acest fel, aminoacizii corespunzători sunt aliniați succesiv de-a lungul lanțului de ARNm, fiind astfel stabilită secvența corectă de aminoacizi în noua proteină sintetizată.

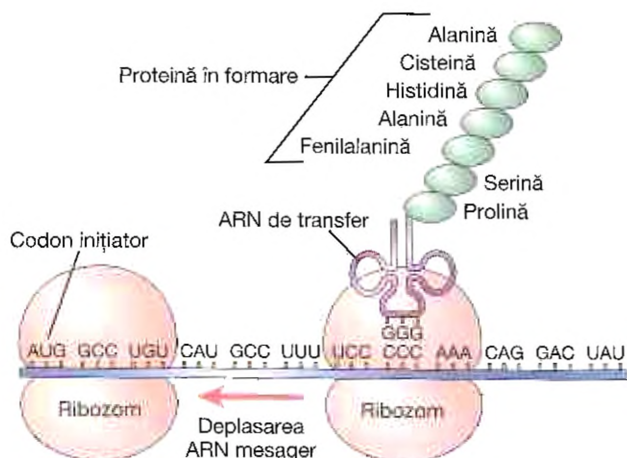


Figura 3-9. Deplasarea unei molecule de ARN mesager monocatenar prin doi ribozomi. Pe măsură ce fiecare codon traversează ribozomii, la nivelul lanțului proteic în formare este adăugat un aminoacid, fapt ilustrat în partea dreaptă a figurii. Fiecare aminoacid specific este transportat la locul de formare al noii molecule proteice de către o moleculă de ARN de transfer.

ARN RIBOZOMAL

Al treilea tip principal de ARN din celulă este ARN ribozomal; acesta reprezintă aproximativ 60% din *ribozom*. Restul ribozomului este de natură proteică și conține aproximativ 75 tipuri de proteine – atât proteine structurale cât și enzime necesare în timpul procesului de sinteză proteică.

Ribozomul este structura fizică citoplasmatică la nivelul căreia sunt sintetizate proteinele. Totuși, acesta funcționează întotdeauna în asociere cu celelalte două tipuri de ARN: *ARNt* transportă aminoacizii la nivelul ribozomului pentru încorporarea acestora în molecula proteică sintetizată, în timp ce *ARNm* asigură informația necesară pentru dispunerea aminoacizilor în ordinea corectă pentru fiecare tip specific de proteină care urmează a fi sintetizată. Astfel, ribozomul funcționează asemeni unui laborator în care sunt produse moleculele de proteine.

Formarea ribozomilor în nucleol. Genele responsabile pentru formarea ARN-ului ribozomal sunt localizate în cinci perechi de cromozomi nucleari, iar fiecare din acești cromozomi conține numeroase copii ale acestor gene particulare datorită marilor cantități de ARN ribozomal necesare pentru funcționarea celulei.

Pe măsură ce ARN-ul ribozomal este sintetizat, acesta se acumulează la nivelul *nucleolului*, o structură specializată situată în imediata vecinătate a cromozomilor. Atunci când sunt sintetizate cantități mari de ARN ribozomal, de exemplu în celulele care produc multe proteine, nucleolul are aspectul unei structuri voluminoase, pe când în celulele în care sinteza proteică este diminuată este posibil ca nucleolul să nu fie vizibil. ARN-ul ribozomal este procesat în mod specific la nivelul nucleolului, unde se leagă de "proteine ribozomale" pentru a forma produși granulari de condensare ce reprezintă subunitățile ribozomale primordiale. Aceste subunități sunt ulterior eliberate de la nivelul nucleolului și transportate prin porii învelișului nuclear către aproape toate regiunile citoplasmei. Când subunitățile ajung în citoplasmă, acestea sunt asamblate pentru a forma ribozomi maturi funcționali. De aceea, proteinele sunt sintetizate în citoplasmă și nu în nucleu, acesta din urmă neavând ribozomi maturi.

miARN ȘI ARN MIC INTERFERENȚĂ

Al patrulea tip de ARN din celule este *microARN (miARN)*. miARN sunt fragmente monocatenare scurte de ARN (21 până la 23 de nucleotide) care reglează expresia genică (**Figura 3-10**). miARN-urile sunt codate din ADN transcris din gene, însă nu sunt transcrise în proteine și, prin urmare, sunt denumite *ARN non-codante*. Moleculele de miARN

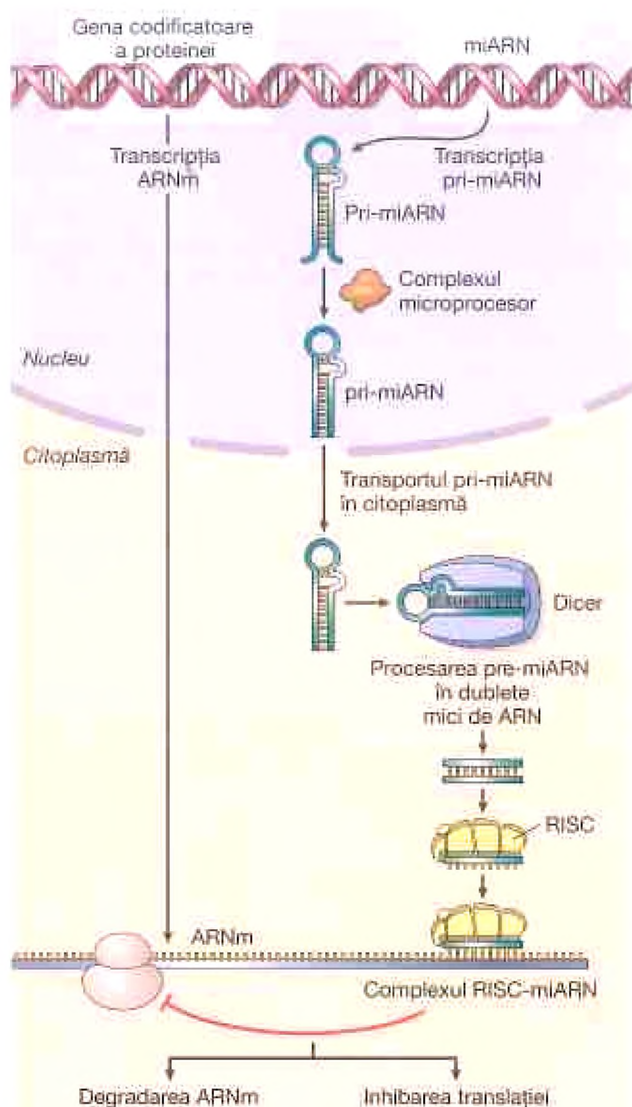


Figura 3-10. Reglarea expresiei genice de către microARN *(miARN)*. miARN primar *(pri-miARN)*, primele transcrieri ale unei gene procesate în nucleul celular de către complexul microprocesor, sunt convertite la pre-miARN-uri. Aceste pre-miARN-uri sunt procesate ulterior în citoplasmă de către *dicer*, o enzimă care ajută la asamblarea complexului de silențiere ARN-indus (RISC) și care generează miARN-uri. miARN-urile reglează expresia genelor prin legarea la o regiune complementară din ARN și prin inhibarea translației sau prin promovarea degradării ARN-ului mesager *(ARNm)* înainte ca acesta să sufere procesul de translație.

sunt procesate de către celulă cu formarea de molecule complementare ARNm-ului, care conduc la scăderea expresiei genelor. Generarea de miARN include procesarea specială a unor precursori primari ARN mai lungi denumiți *pri-miARN*, acestea fiind rezultatul transcripției primare a genei. pri-miARN este ulterior procesat în nucleul celulei de către un *complex microprocesor* cu formare de pre-miARN, care este o structură cu formă de ac de păr alcătuită din 70 de nucleotide. Acest pre-miARN este procesat în continuare în citoplasmă de către o *enzimă dicer* specifică ce ajută la asamblarea *complexului de silențiere ARN-indus (RISC)* și generează miARN.

miARN reglează expresia genelor prin legarea la regiunea complementară din ARN și inducerea opririi translației sau degradării ARNm înainte ca acesta să poate fi translatat de către ribozom. miARN este considerat a avea un rol important în reglarea funcției celulare normale, iar alterări ale funcției miARN sunt asociate cu boli precum cancerul și afecțiuni cardiace.

Un alt tip de miARN este *ARN interferent mic* (siARN, small interfering RNA), denumit și *ARN de silențiere* sau *ARN interferent scurt*. siARN este o moleculă dublu catenară scurtă, cu o lungime de 20 până la 25 de nucleotide, care interferă cu expresia specifică a genelor. siARN face referire la miRNA sintetic și poate fi administrat pentru silențierea expresiei unor gene specifice. siARN este destinat să evite procesarea nucleară de către complexul microprocesor, iar după pătrunderea siARN-ului în citoplasmă, activează complexul de silențiere RISC, blocând translația ARNm. Deoarece siARN poate fi croit pentru orice secvență specifică dintr-o genă, poate fi utilizat pentru blocarea translației oricărui ARNm și, prin urmare, blocarea oricărei expresii genice pentru care se cunoaște secvența de nucleotide. Cercetătorii consideră că siARN poate deveni util din punct de vedere terapeutic în vederea silențierii genelor care contribuie la fiziopatologia bolilor.

SINTEZA PROTEINELOR LA NIVELUL RIBOZOMILOR – PROCESUL DE TRANSLAȚIE

Atunci când o moleculă de ARNm vine în contact cu un ribozom, aceasta se deplasează prin interiorul ribozomului, începând cu un capăt predeterminat specificat de o anumită secvență de ribonucleotide denumite codon "inițiator al lanțului". Ulterior, după cum este evidențiat în **Figura 3-9**, în timp ce ARN-ul mesager se deplasează prin ribozom, este sintetizată o moleculă proteică – proces denumit *translație*. Astfel, ribozomul citește codonii de la nivelul ARN-ului mesager într-o manieră similară "citirii" unei benzi de casetofon pe măsură ce aceasta trece prin fața capului de citire al casetofonului. Apariția unui codon "stop" (sau codon de "terminare a lanțului") la nivelul ribozomului reprezintă semnalul de oprire a sintezei moleculei de proteină, care ulterior este eliberată în citoplasmă.

Poliribozomii. O singură moleculă de ARNm poate forma proteine la nivelul mai multor ribozomi simultan, datorită faptului că prima parte a catenei de ARN poate pătrunde într-un alt ribozom când iese din primul, după cum este indicat în partea din stânga-jos a **Figurii 3-9** și în **Figura 3-11**. Moleculele proteice se află în stadii diferite ale sintezei la nivelul fiecărui ribozom. În consecință, pot exista adeseori aglomerări de ribozomi, fiind posibil ca 3-10 ribozomi să fie atașați de o singură moleculă de ARNm simultan. Aceste aglomerări sunt denumite *poliribozomi*.

Este deosebit de important de remarcat faptul că o moleculă de ARNm poate determina sinteza unei molecule proteice în orice ribozom; ceea ce înseamnă că nu există

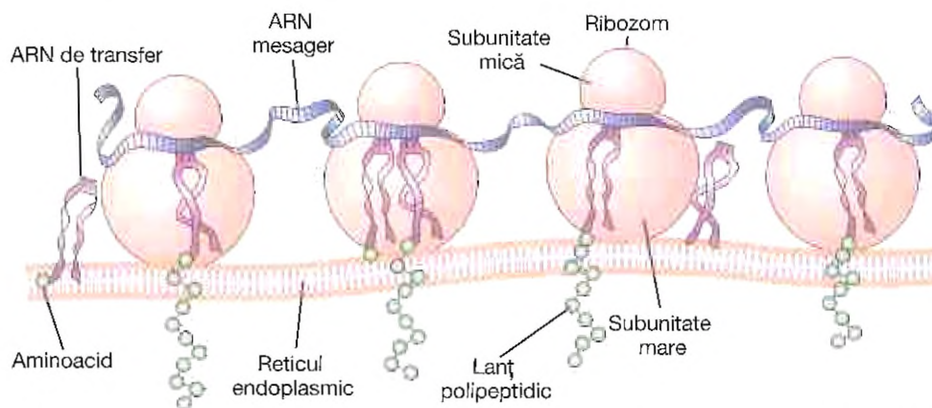


Figura 3-11. Structura fizică a ribozomilor, precum și relația funcțională a acestora cu ARN mesager, ARN de transfer și reticulul endoplasmic în timpul sintezei moleculelor de proteine.

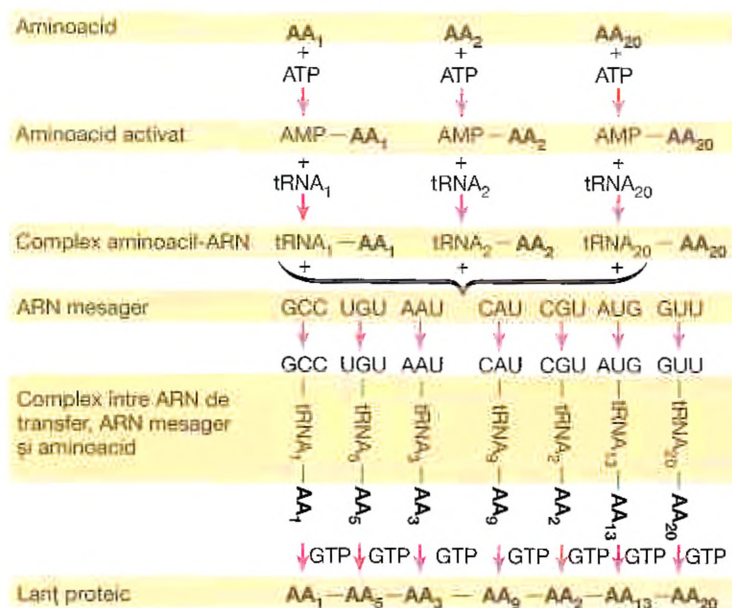


Figura 3-12. Reacții chimice desfășurate în timpul sintezei unei molecule proteice. AMP, adenozin monofosfat; ATP, adenozin trifosfat; ARNt, ARN de transfer.

specificitate a ribozomilor pentru anumite tipuri de proteine. Ribozomul reprezintă doar "laboratorul" în care se desfășoară reacțiile chimice necesare.

Numeroși ribozomi se atașează la nivelul reticulului endoplasmic. În Capitolul 2 a fost specificat faptul că mai mulți ribozomi sunt atașați la nivelul reticulului endoplasmic. Aceasta se datorează faptului că segmentele inițiale ale multor molecule proteice sintetizate au secvențe de aminoacizi care se atașează imediat la receptori specifici de la nivelul reticulului endoplasmic; în consecință, aceste molecule străbat peretele reticular și pătrund în matricea endoplasmică. Astfel, regiunile reticulului endoplasmic la nivelul cărora sunt sintetizate proteinele și pătrund în citoplasmă dobândesc un aspect granular.

În **Figura 3-11** este prezentată relația funcțională dintre ARN-ul mesager și ribozomi și maniera în care ribozomii se atașează de membrana reticulului endoplasmic. Se observă procesul de translație, care se desfășoară simultan la nivelul mai multor ribozomi care utilizează aceeași catenă de ARNm. De asemenea, se observă și faptul că noul lanț polipeptidic (proteic) străbate membrana reticulului endoplasmic și pătrunde în matricea endoplasmică.

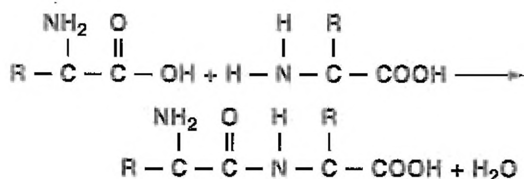
Cu toate acestea ar trebui remarcat faptul că în afara celulelor granulare, la nivelul cărora se formează numeroase vezicule secretorii care conțin proteine, majoritatea proteinelor sintetizate la nivelul ribozomilor sunt eliberate direct în citosol și nu în reticulul endoplasmic. Aceste proteine sunt enzime și proteine structurale interne cu rol în funcționarea celulei.

Etapele chimice ale sintezei de proteine. Unele dintre reacțiile chimice care se desfășoară în timpul sintezei unei molecule proteice sunt prezentate în **Figura 3-12**. Aceasta ilustrează reacții reprezentative pentru trei aminoacizi separați, AA_1, AA_2 și AA_{20}. Etapele acestor reacții sunt următoarele:

1. Fiecare aminoacid este *activat* printr-o reacție chimică în timpul căreia ATP-ul se combină cu un aminoacid pentru a forma un *complex adenozin monofosfat-aminoacid,* fiind consumată energia a două legături fosfat-macroergice.
2. Aminoacidul activat, având exces de energie, *se combină* ulterior *cu ARN-ul de transfer specific pentru a forma un complex aminoacid-ARNt,* cu eliberarea simultană a adenozin monofosfatului.
3. Complexul alcătuit din ARNt și aminoacidul transportat vine în contact cu molecula de ARNm la nivel ribozomal, unde anticodonul ARN-ului de transfer se atașează temporar de codonul său specific din molecula de ARNm, aminoacidul fiind aliniat corespunzător în secvența de aminoacizi a proteinei sintetizate.

Ulterior, sub influența enzimei *peptidil-transferază* (una dintre proteinele ribozomale) sunt formate *legături peptidice* între aminoacizii succesivi, determinând astfel elongarea progresivă a lanțului proteic. Aceste evenimente chimice necesită energia altor două legături fosfat-macroergice, ceea ce conduce la un total de patru astfel de legături utilizate pentru fiecare aminoacid adăugat în lanțul proteic. Astfel, sinteza proteinelor este unul dintre procesele celulare cu cel mai mare consum de energie.

Legăturile peptidice. Aminoacizii succesivi dintr-un lanț proteic se leagă unul de altul consecutiv unei reacții chimice specifice:



În cursul acestei reacții, un radical hidroxil (OH^-) este îndepărtat din componenta COOH a primului aminoacid, iar din componenta NH_2 a celuilalt aminocid este îndepărtat un ion de hidrogen (H^+). Aceștia se combină pentru a forma apă, iar cele două zone reactive ale aminoacizilor se combină, dând naștere unei singure molecule. Acest proces conduce la formarea unei *legături peptidice.* Pe măsură ce fiecare aminoacid este adăugat, se formează câte o nouă legătură peptidică.

SINTEZA ALTOR SUBSTANȚE ÎN CELULĂ

Mii de enzime de natură proteică sintetizate în maniera descrisă anterior controlează practic toate reacțiile chimice care se desfășoară intracelular. Aceste enzime determină sinteza lipidelor, glicogenului, purinelor, pirimidinelor și a sute de alte substanțe. Relația acestor procese de sinteză cu metabolismul carbohidraților, lipidelor și proteinelor este discutată în Capitolele 68-70. Prin intermediul acestor substanțe sunt îndeplinite numeroasele funcții ale celulei.

CONTROLUL EXPRESIEI GENICE ȘI AL ACTIVITĂȚILOR BIOCHIMICE DIN CELULE

Din elementele prezentate până în acest moment, este evident faptul că genele controlează atât componenta fizică cât și componenta chimică a funcțiilor celulei. Totuși, trebuie să existe și un control al gradului de activare al genelor, în caz contrar s-ar produce dezvoltarea excesivă a anumitor compartimente celulare sau derularea în exces a unor reacții chimice și consecutiv moartea celulei. Fiecare celulă deține mecanisme puternice de control prin feedback intern care reglează diferitele funcții celulare. Pentru fiecare genă (numărul total de gene depășește 30.000) există cel puțin un astfel de mecanism de feedback.

Există practic două metode prin care sunt controlate activitățile biochimice ale celulei: (1) *reglarea genetică,* prin care este controlat gradul de activare al genelor cât și produșii genelor, și (2) *reglarea enzimatică,* prin care sunt controlate nivelurile de activitate ale enzimelor deja sintetizate.

REGLAREA GENETICĂ

Reglarea genetică, sau reglarea *expresiei genice,* face referire la întregul proces, de la transcripția codului genetic în nucleu la formarea de proteine în citoplasmă. Reglarea expresiei genice oferă tuturor organismelor vii abilitatea de a răspunde la schimbările din mediu. La animalele care au diferite tipuri de celule, țesuturi și organe, reglarea diferențiată a expresiei genelor permite de asemenea diferitelor tipuri celulare din organism să își îndeplinească funcțiile specializate. Deși un miocit cardiac conține același cod genetic ca o celulă epitelială tubulară renală, la nivel cardiac sunt exprimate multe gene a căror exprimare la nivel renal este absentă. Măsurarea expresiei genelor se face în funcție de existența produșilor (proteinelor) și cantitatea acestora, deoarece proteinele îndeplinesc funcții specificate de către gene. Reglarea expresiei genice poate să apară în orice punct al căii de transcripție, procesare a ARN și translație.

Promotorul controlează expresia genelor. Sinteza proteinelor este un proces complex care începe cu transcripția ADN pe ARN. Transcripția ADN este controlată de elemente reglatoare regăsite în promotorul genei (**Figura 3-13**). La eucariote, inclusiv la toate mamiferele, promotorul de bază constă într-o secvență de șapte baze (TATAAAA) denumită *cutia TATA,* situsul de legare al *proteinei de legare TATA* și numeroși alți *factori transcripționali* importanți care formează *complexul transcripțional al factorului IID.* Adițional complexului transcripțional al factorului IID, această regiune conține și situsul de legare a factorului de transcripție IIB, care se leagă atât de ADN cât și de ARN-polimeraza 2 pentru a facilita transcripția ADN în ARN. Promotorul de bază se regăsește în toate genele care codifică proteine, iar polimeraza trebuie să se lege de acesta înaintea deplasării de-a lungul catenei de ADN în vederea sintezei ARN. *Promotorul din amonte* se află la o distanță

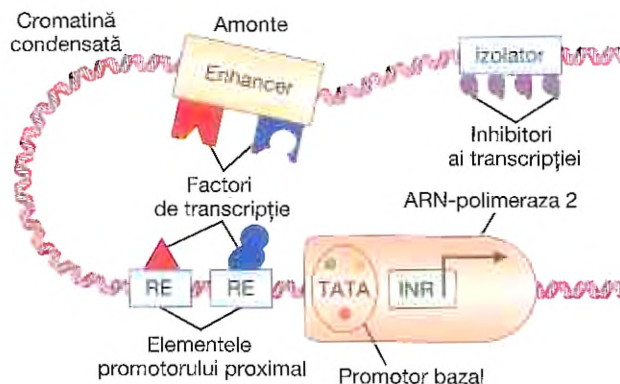


Figura 3-13. Transcripția genelor în celulele eucariote. Un aranjament complex de grupuri de enhanceri alternează cu elemente izolatoare, care pot fi localizate fie în amonte, fie în aval de promotorul bazal care conține cutia TATA (*TATA*), elementele promotorului proximal (elemente de răspuns, *RE*) și secvențele de inițiere (*INR*).

considerabilă de situsul de start al transcripției și conține numeroase situsuri de legare pentru factori de transcripție pozitivi sau negativi, care pot afecta transcripția prin interacțiuni cu proteinele legate de promotorul bazal. Structura și situsurile de legare a factorilor de transcripție a promotorului din amonte variază de la genă la genă, și dă astfel naștere unor modele diverse de expresii ale genelor în diferite țesuturi.

Transcripția genelor la eucariote este influențată de asemenea și de *enhanceri* (activatori), zone ale ADN-ului care pot lega factori de transcripție. Enhancerii pot să se afle la o distanță mare față de gena asupra căreia acționează sau pot fi localizați pe un cromozom diferit. Pot fi localizați în amonte sau în aval de gena pe care o reglează. Deși enhancerii sunt localizați la distanță de gena pe care o influențează, pot fi relativ aproape în momentul în care ADN-ul este împachetat la nivelul nucleului. Se estimează că există un număr de 110.000 enhanceri ai genelor în genomul uman.

În organizarea cromozomului este importantă separarea genelor active care sunt transcrise de genele inactivate. Această separare este dificilă deoarece numeroase gene pot fi situate la distanțe mici una de alta, pe același cromozom. Separarea se realizează prin *izolatori* cromozomiali. Acești izolatori reprezintă secvențe de gene care realizează o barieră, astfel încât o genă specifică este izolată de influențele transcripționale ale genelor adiacente. Izolatorii prezintă numeroase variații în secvențele lor ADN și a proteinelor pe care le leagă. Un mod prin care se poate modula activitatea unui izolator este prin *metilarea ADN-ului*, întâlnită la gena factorului de creștere insulinic 2 (IGF-2) a mamiferelor. Alela mamă conține un izolator între enhancerul și promotorul genei, care permite atașarea unui inhibitor al transcripției. Totuși, secvența paternă de ADN este metilată astfel încât inhibitorul transcripției să nu se poată lega de izolator, iar gena IGF-2 este exprimată de copia paternă a genei.

Alte mecanisme pentru controlul transcripției la nivelul promotorului. În ultimele două decenii au fost descoperite variații ale mecanismului de bază pentru controlul promotorului. Fără a intra în detalii, sunt enumerate unele dintre acestea:

1. Promotorul este frecvent controlat de factori transcripționali localizați în altă regiune a genomului. Astfel, gena reglatoare determină sinteza unei proteine reglatoare care acționează ca activator sau ca represor al transcripției.
2. Ocazional, mai mulți promotori diferiți sunt controlați simultan de aceeași proteină reglatoare. În unele cazuri, aceeași proteină reglatoare acționează ca activator pentru un promotor și ca represor pentru un altul.
3. Controlul anumitor proteine nu se realizează în zona de debut a transcripției pe catena de ADN, ci la mare distanță în aval. În anumite situații, controlul nu se exercită la nivelul catenei de ADN, ci în timpul procesării în nucleu a moleculelor de ARN, înainte ca acestea să fie transportate în citoplasmă; rareori controlul poate fi exercitat la nivelul sintezei proteice, în citoplasmă, în timpul translației ARN la nivelul ribozomilor.
4. În celulele nucleate, ADN-ul nuclear este compactat în unități structurale specifice, *cromozomii*. În fiecare cromozom, ADN-ul este răsucit în jurul unor proteine mici denumite *histone*, care la rândul lor sunt strâns interconectate prin alte proteine, formând grupuri compacte. Atât timp cât ADN-ul este compactat, nu poate servi ca matriță pentru sinteza ARN. Totuși, încep să fie descoperite multiple mecanisme de control care pot determina decompactarea anumitor zone cromozomiale una câte una, astfel încât să se poată realiza transcripția parțială a ARN-ului. Chiar și în acest caz există *factori de transcripție* specifici care controlează rata transcripției pentru fiecare promotor din cromozom. Astfel, există niveluri superioare de control care ajută la funcționarea corectă a celulei. În plus, există semnale extracelulare, cum sunt cele transmise de hormoni, care pot activa zone cromozomiale specifice și anumiți factori de transcripție, controlând astfel derularea funcțiilor celulei.

Datorită faptului că există mai mult de 30.000 de gene diferite în fiecare celulă umană, numărul vast de modalități prin care activitatea genetică poate fi controlată nu este surprinzător. Sistemele de control genic sunt în mod deosebit importante pentru controlul concentrațiilor intracelulare de aminoacizi, derivați de aminoacizi și produși intermediari ai metabolismului carbohidraților, lipidelor și proteinelor.

CONTROLUL FUNCȚIILOR INTRACELULARE PRIN REGLARE ENZIMATICĂ

Pe lângă controlul genetic al funcțiilor celulei, anumite activități din celulă sunt controlate prin inhibitori sau activatori intracelulari care acționează direct asupra unor enzime intracelulare specifice. Astfel, reglarea enzimatică reprezintă a doua categorie de mecanisme prin care sunt controlate procesele biochimice din celulă.

Inhibiția enzimatică. Anumite substanțe chimice sintetizate în celulă acționează prin feedback direct, inhibând sistemele enzimatice specifice care contribuie la sinteza lor. Aproape întotdeauna produsul sintetizat acționează asupra primei enzime din secvență și nu asupra enzimelor următoare, de obicei prin legare directă la nivelul acesteia și inducerea unei modificări conformaționale alosterice care are ca rezultat inactivarea enzimei. Inactivarea primei enzime este importantă deoarece în acest fel este prevenită acumularea de produși intermediari inutili.

Inhibiția enzimatică reprezintă un alt exemplu de control prin feedback negativ; este responsabilă pentru controlul concentrațiilor intracelulare a numeroși aminoacizi, purine, pirimidine, vitamine și alte substanțe.

Activarea enzimatică. Enzimele care în mod natural sunt inactive pot fi activate atunci când este necesar. Un exemplu în acest sens este situația în care cea mai mare parte a ATP-ului celular a fost consumată. În acest caz, ca produs al scindării ATP se formează o cantitate considerabilă de adenozin monofosfat ciclic (AMPc); prezența acestui AMPc activează imediat fosforilaza care degradează glicogenul, eliberând molecule de glucoză care ulterior sunt rapid metabolizate, iar energia obținută este utilizată pentru refacerea depozitelor de ATP ale celulei. Astfel, AMPc acționează ca un activator enzimatic pentru fosforilază, având rol în controlul concentrației intracelulare de ATP.

Un alt exemplu interesant în care sunt întâlnite atât inhibiția enzimatică cât și activarea enzimatică este sinteza purinelor și pirimidinelor. Aceste substanțe sunt necesare în celulă în cantități aproximativ egale pentru sinteza ADN și ARN. După ce sunt sintetizate, purinele *inhibă* enzimele care sunt necesare pentru formarea altor purine. Totuși, ele *activează* enzimele necesare pentru formarea de pirimidine. În mod contrar, pirimidinele inhibă enzimele care le sintetizează, însă activează enzimele care sintetizează purine. În acest fel, între sistemele de sinteză pentru aceste două substanțe există o interacțiune permanentă, ce are ca rezultat prezența în permanență în celulă a unor cantități aproximativ egale ale acestor două substanțe.

Rezumat. Pe scurt, există două metode principale prin care celulele controlează proporțiile și cantitățile adecvate ale diferiților constituenți celulari: (1) mecanismul reglării genetice și (2) mecanismul reglării enzimatice. Genele pot fi activate sau inhibate, iar în mod similar enzimele pot fi activate sau inhibate. Aceste mecanisme reglatoare funcționează în majoritatea cazurilor ca sisteme de control prin feedback care monitorizează în permanență compoziția biochimică a celulei și realizează corecțiile necesare. Însă ocazional, substanțe din exteriorul celulei (în special unii dintre hormoni) pot controla reacțiile biochimice intracelulare prin activarea sau inhibarea unuia sau mai multora dintre sistemele intracelulare de control.

ROLUL ADN-ULUI ÎN CONTROLUL REPRODUCERII CELULARE

Reproducerea celulară este un alt exemplu al rolului cheie pe care ADN-ul îl are în toate procesele vieții. Genele și mecanismele reglatoare ale acestora determină caracteristicile dezvoltării celulelor, precum și momentul și condițiile în care aceste celule se vor divide pentru a da naștere unor noi celule. În acest fel genele controlează fiecare stadiu al dezvoltării ființei umane, de la zigot până la formarea completă a organismului. În consecință, ADN-ul este considerat elementul fundamental al vieții.

Ciclul celular

Ciclul de viață al unei celule reprezintă perioada între două reproduceri ale celulei respective. Când celulele mamiferelor *nu sunt inhibate și se reproduc cu viteză maximă,* acest ciclu durează între 10 și 30 de ore. Este finalizat printr-o serie de evenimente fizice distincte numite *mitoză,* care determină diviziunea celulei în două celule fiice. Etapele mitozei sunt prezentate în **Figura 3-14** și sunt descrise ulterior. Totuși, mitoza propriu-zisă durează numai aproximativ 30 de minute, astfel încât mai mult de 95% din ciclul celular este reprezentat de intervalul dintre mitoze, denumit *interfază.*

Cu excepția condițiilor speciale în care celulele se reproduc rapid, factorii inhibitori încetinesc sau stopează aproape întotdeauna ciclul celular. De aceea, diferitele celule ale organismului au în realitate cicluri de viață a căror durată variază de la 10 ore pentru celulele intens stimulate ale măduvei osoase, până la o perioadă echivalentă cu întreaga durată a vieții organismului în cazul majorității celulelor nervoase.

Reproducerea celulei debutează cu replicarea ADN-ului

La fel ca și în cazul celorlalte evenimente importante din celulă, reproducerea celulei debutează de asemenea la nivelul nucleului. Prima etapă este reprezentată de *replicarea (duplicarea) întregului ADN cromozomial.* Numai după producerea acestui eveniment poate avea loc mitoza.

Duplicarea ADN-ului debutează cu aproximativ 5-10 ore înainte de mitoză, fiind completă după 4-8 ore. Rezultatul este reprezentat de două *copii exacte* ale întregului ADN. Aceste copii reprezintă materialul genetic al celor două celule fiice care urmează a se forma în momentul mitozei. După replicarea ADN-ului, există o altă perioadă cu durata

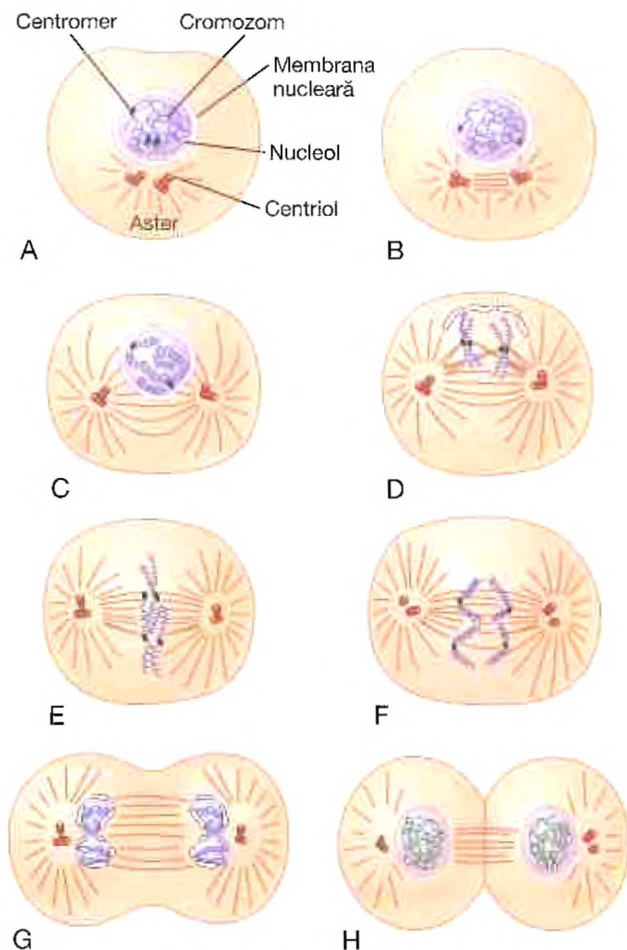


Figura 3-14. Etapele reproducerii celulare. **A**, **B** și **C**, Profaza. **D**, Prometafaza. **E**, Metafaza. **F**, Anafaza. **G** și **H**, Telofaza.

de 1-2 ore înainte de debutul abrupt al mitozei. În această perioadă au loc modificări preliminare care vor conduce la mitoză.

Evenimentele chimice și fizice ale replicării ADN-ului. Replicarea ADN-ului se realizează într-o manieră foarte asemănătoare transcripției ARN-ului, cu excepția unor diferențe importante:

1. Sunt replicate ambele catene ale moleculei de ADN din fiecare cromozom, nu doar una dintre acestea.
2. Fiecare catenă de ADN este replicată integral, de la o extremitate la alta, nu parțial, așa cum se întâmplă în cazul transcripției ARN.
3. Enzimele principale implicate în replicarea ADN alcătuiesc un complex multienzimatic denumit *ADN-polimeraza*, comparabil cu ARN-polimeraza. Acesta se atașează de matrița ADN și se deplasează de-a lungul acesteia în timp ce o altă enzimă, *ADN-ligaza*, determină unirea nucleotidelor succesive între ele, utilizând energia legăturilor fosfat-macroergice în acest scop.
4. Formarea fiecărei catene noi de ADN se produce simultan la nivelul a sute de segmente dispuse de-a lungul fiecărei catene a helixului, până în momentul în care fiecare catenă este replicată integral. Ulterior capetele segmentelor de ADN sunt unite între ele sub acțiunea enzimei ADN-ligază.
5. Fiecare catenă de ADN nou formată rămâne atașată prin legături de hidrogen de catena originală care a fost utilizată ca matriță. În consecință, cele două helixuri ADN sunt spiralate împreună.
6. Datorită faptului că helixurile ADN din fiecare cromozom au o lungime de aproximativ 6 centimetri și milioane de spire, ar fi imposibil ca cele două molecule bicatenare de ADN nou formate să se desprindă una de alta dacă nu ar exista un mecanism special. Acest rezultat este obținut prin acțiunea unor enzime care "întrerup" periodic fiecare helix pe toată lungimea sa, rotind fiecare segment suficient de mult încât să conducă la separare, după care helixul este refăcut. Astfel, cele două helixuri nou formate sunt separate.

Repararea ADN, "corecția erorilor" și "mutațiile". În intervalul de aproximativ o oră dintre replicarea ADN și debutul mitozei, există o perioadă în timpul căreia se desfășoară procese foarte active de reparare și corectare a erorilor de la nivelul catenelor de ADN. Aceasta înseamnă că atunci când dezoxiribonucleotidele inadecvate au fost încorporate în noua catenă ADN, enzimele speciale îndepărtează zonele cu defect și le înlocuiesc cu nucleotidele complementare corecte. Aceste procese sunt efectuate de aceleași ADN-polimeraze și ADN-ligaze utilizate în timpul replicării. Procesul de reparare a ADN-ului este denumit *"corecția erorilor din ADN".*

Datorită reparației și corecției erorilor, transcripția este un proces cu acuratețe foarte mare. Însă atunci când se produce o eroare, aceasta este denumită *mutație*. Mutația determină formarea unei proteine anormale în locul proteinei de care are nevoie celula, fapt ce conduce adeseori la alterarea funcțiilor celulei și uneori la moartea celulară. Cu toate acestea, dat fiind faptul că există mai mult de 30.000 de gene în genomul uman, iar perioada între două generații umane succesive este de aproximativ 30 de ani, se pare că la fiecare transmitere a genomului de la părinte la copil se înregistrează în jur de 10 mutații. Totuși, ca măsură suplimentară de protecție, fiecare genom uman este reprezentat de două seturi separate de cromozomi, având gene aproape identice. Astfel, la descendenți este aproape întotdeauna disponibilă o genă funcțională din fiecare pereche, cu toate că se produc mutații.

CROMOZOMII ȘI REPLICAREA LOR

Helixurile ADN-ului din nucleu sunt compactate în cromozomi. Celula umană conține 46 cromozomi aranjați în 23 de perechi. Majoritatea genelor din cei doi cromozomi ai fiecărei perechi sunt identice sau aproape identice între ele, astfel încât se afirmă că genele sunt perechi, cu toate că acest fapt nu este întotdeauna valabil.

În structura cromozomilor se găsește, pe lângă ADN, și o mare cantitate de proteine, reprezentate în special din numeroase molecule mici cu sarcină pozitivă numite *histone.* Histonele sunt organizate în numeroase formațiuni de dimensiuni mici asemănătoare unor papiote. Mici segmente de ADN dublu-catenar sunt înfășurate secvențial pe fiecare dintre aceste formațiuni.

Ansamblurile de histone au un rol important în reglarea activității ADN, deoarece atât timp cât ADN-ul este compactat, el nu poate servi ca matriță nici pentru transcripția ARN și nici pentru replicare. Mai mult, s-a dovedit că anumite proteine reglatoare pot *decondensa* grupurile de histone de la nivelul ADN-ului, permițând astfel unor mici segmente de ADN să fie disponibile pentru transcripție.

La alcătuirea cromozomilor participă de asemenea și numeroase proteine nonhistonice, care funcționează atât ca proteine structurale cromozomiale, cât și ca activatori, inhibitori și enzime în asociere cu sistemele de reglare genetică.

Replicarea integrală a cromozomilor se realizează în următoarele câteva minute după terminarea replicării ADN-ului; moleculele de ADN nou formate acumulează moleculele de proteine nou formate necesare. Cei doi cromozomi nou formați rămân uniți (până în momentul mitozei) la nivelul unei regiuni denumită *centromer* localizată în apropierea zonei centrale a acestora. Acești cromozomi duplicați, dar încă uniți, sunt numiți *cromatide.*

MITOZA CELULARĂ

Procesul propriu-zis prin care celula se separă în două celule fiice este denumit *mitoză.* După replicarea fiecărui cromozom cu formarea a două cromatide, în majoritatea celulelor mitoza se produce automat după 1-2 ore.

Aparatul mitotic: funcțiile centriolilor. Unul dintre primele evenimente ale mitozei se produce în citoplasmă, spre sfârșitul interfazei, la nivelul unor mici structuri denumite *centrioli* sau în jurul acestora. Conform **Figurii 3-14**, două perechi de centrioli sunt localizate în apropierea fiecărui pol nuclear. Acești centrioli, la fel ca ADN-ul sau cromozomii, au fost de asemenea replicați în timpul interfazei, de obicei cu puțin timp înainte de replicarea ADN. Fiecare centriol este reprezentat de un corp cilindric mic, cu o lungime de aproximativ 0,4 microni și cu un diametru de 0,15 microni, fiind alcătuit din nouă structuri tubulare paralele dispuse sub forma unui cilindru. Cei doi centrioli ai fiecărei perechi sunt dispuși perpendicular. Fiecare pereche de centrioli, în asociere cu *materialul pericentriolar,* alcătuiește un *centrozom.*

Cu puțin timp înainte de debutul mitozei, începe distanțarea reciprocă a celor două perechi de centrioli. Acest fenomen este determinat de polimerizarea microtubulilor care se extind între cele două perechi de centrioli, îndepărtându-le. Simultan, alți microtubuli se extind radiar pornind de la nivelul fiecărei perechi de centrioli, dând naștere unei formațiuni stelate, denumită *aster,* la fiecare pol al celulei. Unele dintre razele asterului penetrează membrana nucleară și ajută la separarea celor două seturi de cromatide în timpul mitozei. Complexul alcătuit de microtubulii ce se extind între cele două perechi de centrioli este denumit *fus mitotic,* iar întregul set de microtubuli în asociere cu cele două perechi de centrioli este denumit *aparat mitotic.*

Profaza. Prima etapă a mitozei, denumită *profază,* este ilustrată în **Figura 3-14 A, B** și **C**. Pe parcursul formării fusului, cromozomii din nucleu (care în interfază sunt relaxați) se condensează formând cromozomi bine definiți.

Prometafaza. În timpul acestei etape (a se vedea **Figura 3-14D**), razele microtubulare ale asterului fragmentează învelișul nuclear. Simultan, numeroși microtubuli ai asterului se atașează de cromatide la nivelul centromerilor, acolo unde cromatidele pereche sunt încă unite între ele; ulterior tubulii tracționează câte o cromatidă din fiecare pereche spre fiecare pol al celulei.

Metafaza. Pe parcursul metafazei (a se vedea **Figura 3-14E**) cei doi asteri ai aparatului mitotic se îndepărtează tot mai mult. Se consideră că acest eveniment se produce datorită faptului că razele microtubulare ale celor doi asteri, atunci când se întrepătrund pentru a forma fusul mitotic, se împing reciproc. Se presupune că moleculele proteice contractile de dimensiuni mici, denumite *„molecule motorii"*, alcătuite probabil din proteina musculară *actină,* se extind între razele respective și, prin utilizarea unui mecanism de „avansare" similar celui din contracția musculară, deplasează activ razele în direcții opuse. Simultan, cromatidele sunt tracționate spre centrul celulei de microtubulii la care sunt atașate, unde se aliniază formând *placa ecuatorială* a fusului mitotic.

Anafaza. În timpul acestei etape (vezi **Figura 3-14F**), asupra fiecăreia dintre cele două cromatide ale fiecărui cromozom este exercitată o forță de tracțiune la nivelul centromerului. Toate cele 46 perechi de cromatide sunt separate, formându-se două seturi distincte alcătuite fiecare din *46 cromozomi.* Pe măsură ce cei doi poli ai celulei în diviziune se îndepărtează tot mai mult unul de celălalt, unul dintre aceste seturi este deplasat spre un aster mitotic, iar celălalt către asterul opus.

Telofaza. În telofază (a se vedea **Figura 3-14G** și **H**) cele două seturi de cromozomi sunt complet separate. Consecutiv, aparatul mitotic se dezintegrează și o nouă membrană nucleară se formează în jurul fiecărui set de cromozomi. Această membrană se formează din fragmente ale reticulului endoplasmic prezente în citoplasmă. La scurt timp după aceea celula se separă în două, la mijlocul distanței dintre cele două nuclee. Evenimentul este determinat de formarea unui inel contractil de *microfilamente* alcătuite din *actină* și probabil *miozină* (cele două proteine contractile musculare) la joncțiunea dintre noile celule aflate în formare, separându-le în final una de cealaltă.

CONTROLUL CREȘTERII ȘI REPRODUCERII CELULARE

Este cunoscut faptul că anumite celule cresc și se reproduc în permanență, după cum este cazul celulelor hematopoietice de la nivelul măduvei osoase, celulelor din straturile germinative cutanate și celulelor epiteliale intestinale. Totuși, numeroase alte celule, cum sunt celulele musculare netede, pot să nu se reproducă mulți ani. Anumite celule, cum sunt neuronii și majoritatea celulelor musculare striate, nu se reproduc în timpul vieții unei persoane decât în perioada fetală.

În anumite țesuturi există o cantitate insuficientă din anumite tipuri de celule, ceea ce determină creșterea și reproducerea rapidă a acestor celule până când este atins numărul adecvat. De exemplu, la unele animale tinere pot fi îndepărtate chirurgical șapte optimi din masa ficatului, iar celulele restante vor crește și se vor divide până când masa hepatică revine aproape la normal. Aceeași situație este întâlnită și în cazul multor celule glandulare și al majorității celulelor de la nivelul măduvei osoase, țesutului subcutanat, epiteliului intestinal și aproape al oricărui țesut, cu excepția celulelor înalt diferențiate cum sunt celulele nervoase și celulele musculare.

Există informații insuficiente despre mecanismele care mențin numărul adecvat al diferitelor tipuri de celule în organism. Totuși, experimentele au indicat cel puțin trei modalități prin care creșterea celulelor poate fi controlată. În primul rând, creșterea este frecvent controlată prin intermediul unor *factori de creștere* proveniți din alte regiuni ale organismului. Unii dintre aceștia circulă în sânge, însă alții au originea în țesuturile adiacente. De exemplu, celulele epiteliale ale unor glande, precum pancreasul, nu pot crește în absența unui factor de creștere provenit de la nivelul țesutului conjunctiv subiacent al acestei glande. În al doilea rând, majoritatea celulelor normale încetează să mai crească atunci când nu mai au la dispoziție suficient spațiu. Această situație este întâlnită atunci când celulele sunt cultivate în culturi tisulare; ele cresc până când vin în contact cu un obiect solid, iar ulterior creșterea încetează. În al treilea rând, celulele cultivate în culturile tisulare adeseori își încetează creșterea când se permite acumularea în mediul de cultură a unor cantități mici din proprii lor produși de secreție. Acest mecanism poate reprezenta de asemenea un sistem de control prin feedback negativ al creșterii celulare.

Telomerii previn degradarea cromozomilor. *Telomerul* este o regiune de secvențe nucleotidice repetitive localizat la ambele capete ale unei cromatide (**Figura 3-15**). Telomerii servesc ca învelișuri protectoare ce previn deteriorarea cromozomului în timpul diviziunii celulare. În timpul diviziunii celulare, un fragment scurt de ARN "primer" se atașează de catena ADN în vederea începerii replicării. Totuși, din cauză că primerul nu se atașează la capătul ADN-ului, copiei îi lipsește un mic fragment de ADN. Cu fiecare diviziune celulară, ADN-ul copiat pierde alte nucleotide de la nivelul regiunii telomerice. Secvențele nucleotidice provenite de la telomeri previn așadar degradarea genelor în apropierea capetelor cromozomilor. În lipsa telomerilor, genomurile ar pierde progresiv informația și ar fi trunchiate după fiecare diviziune celulară. Prin urmare, telomerii pot fi considerați amortizoare cromozomiale utilizate în vederea menținerii stabilității genelor, dar care sunt consumați treptat în timpul diviziunilor celulare repetate.

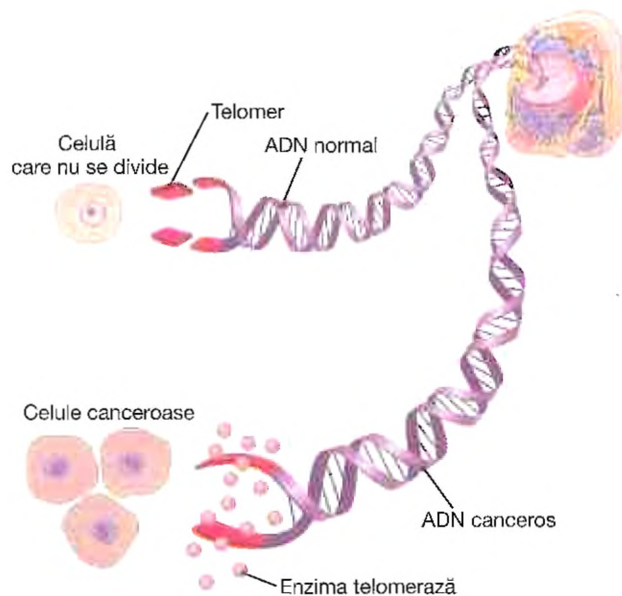


Figura 3-15. Controlul replicării celulare de către telomeri și telomerază. Cromozomii celulelor sunt înveliți de către telomeri care, în absența telomerazei active, se scurtează cu fiecare diviziune celulară, până când celula se oprește din replicare. Prin urmare, majoritatea celulelor din organism nu se pot diviza indefinit. În celulele canceroase, telomeraza este activată și lungimea telomerului este menținută astfel încât diviziunea celulară să continue în mod incontrolabil.

De fiecare dată când o celulă se divide, o persoană pierde, în medie, 30 până la 200 de perechi de baze de la nivelul capetele telomerilor celulei respective. La nivelul celulelor hematopoietice umane, lungimea telomerilor variază între 8000 de perechi de baze la naștere până la o valoare scăzută de 1500 la vârstnici. În momentul în care telomerii se scurtează până la o lungime critică, cromozomii devin instabili și se produce moartea celulară. Se consideră că acest proces de scurtare a telomerilor este un factor important implicat în unele procese fiziologice ale îmbătrânirii. Scurtarea telomerilor se poate produce și în urma unor afecțiuni, în special cele asociate cu stresul oxidativ și cu inflamația.

În interiorul unor celule, precum celulele stem din măduva hematopoietică sau celulele ce trebuie înlocuite pe parcursul vieții, ori celulele germinative din ovare și testicule, enzima *telomerază* adaugă baze la capetele telomerilor astfel încât numeroase generații de celule să poată fi produse ulterior. Totuși, activitatea telomerazei este în mod obișnuit scăzută în majoritatea celulelor organismului, iar după multe generații, celulele descendente moștenesc cromozomi defecți, devin *senescente* și își încetează diviziunea. Procesul de scurtare a telomerilor este important în reglarea proliferării celulare și în menținerea stabilității genelor. În celulele canceroase,

activitatea telomerazei este anormală, astfel încât lungimea telomerilor este menținută, fiind astfel posibilă replicarea celulară incontrolabilă (Figura 3-15). Unii oameni de știință susțin faptul că scurtarea telomerilor protejează împotriva cancerului și a altor boli proliferative.

Reglarea dimensiunii celulelor. Dimensiunea celulelor este determinată aproape în întregime de cantitatea ADN-ului nuclear funcțional. În absența replicării ADN-ului, celula crește pînă la o anumită dimensiune și ulterior creșterea încetează. În mod contrar, prin utilizarea *colchicinei* este posibilă împiedicarea formării fusului mitotic și implicit a mitozei, cu toate că replicarea ADN-ului continuă. În acest caz, nucleul va conține cantități mult mai mari de ADN decât în mod normal, iar celula va crește la o dimensiune proporțional mai mare. Se presupune că acest rezultat se datorează amplificării sintezei de ARN și producției de proteine celulare, care determină creșterea în dimensiuni a celulei.

DIFERENȚIEREA CELULELOR

O caracteristică specială a creșterii și diviziunii celulare este reprezentată de *diferențierea celulelor*, care se referă la modificările proprietăților fizice și funcționale ale celulelor pe măsură ce acestea proliferează în faza embrionară, cu formarea diferitelor structuri și organe ale corpului. În continuare este descris un experiment deosebit de interesant, care va ajuta la explicarea acestor procese.

Când nucleul unei celule epiteliale intestinale prelevat de la o broască este implantat microchirurgical într-un ovul de broască din care a fost îndepărtat nucleul original, rezultatul este, în numeroase cazuri, formarea unei broaște adulte normale. Aceasta demonstrează faptul că inclusiv o celulă epitelială intestinală, care este bine diferențiată, conține toată informația genetică necesară pentru dezvoltarea tuturor structurilor organismului broaștei.

În consecință, este evident faptul că diferențierea nu se datorează pierderii de gene, ci inactivării selective a unor promotori diferiți. De fapt, electromicrografiile sugerează că anumite segmente de ADN dispuse în jurul complexelor de histone sunt atât de condensate încât nu mai pot fi accesate pentru sinteza de ARN. Iată o explicație a acestei constatări. S-a presupus că la un anumit stadiu al diferențierii, genomul celular începe producerea unei *proteine* reglatoare care inactivează permanent un anumit grup de gene. În consecință, genele represate nu vor mai funcționa niciodată. Indiferent de mecanismul implicat, celulele umane mature produc maxim 8000-10.000 proteine din cele peste 30.000 pe care le-ar putea sintetiza în cazul în care toate genele ar fi active.

Experimentele efectuate la embrioni au arătat că anumite celule embrionare controlează diferențierea celulelor adiacente. De exemplu, *mezodermul cordal primordial* este denumit *organizator primar* datorită faptului că formează o zonă în jurul căreia se dezvoltă restul embrionului. El se diferențiază într-o *axă mezodermică* ce conține *somite* dispuse segmentat și ca rezultat al procesului de *inducție* în cascadă la nivelul țesuturilor înconjurătoare, determină formarea practic a tuturor organelor corpului.

Un alt exemplu de inducție este întâlnit atunci când globii oculari aflați în dezvoltare vin în contact cu ectodermul capului și determină îngroșarea locală a acestuia, cu formare unei lentile plate ce se pliază spre interior pentru a da naștere cristalinului ocular. Astfel, embrionul se dezvoltă în mare parte datorită unor astfel de procese de inducție, regiunile corpului influențându-se reciproc succesiv.

Prin urmare, cu toate că diferențierea celulelor este un proces numai parțial elucidat, se cunosc multe dintre mecanismele *potențiale* de control al diferențierii celulare.

APOPTOZA - MOARTEA CELULARĂ PROGRAMATĂ

Cele 100 de trilioane de celule ale organismului formează un ansamblu cu organizare superioară la nivelul căruia numărul total de celule este reglat nu numai prin controlul ratei diviziunii celulare, ci și prin controlul ratei morții celulare. Atunci când celulele nu mai sunt necesare sau devin o amenințare pentru organism, se produce *moartea celulară programată*, sau *apoptoza*. Acest proces presupune acțiunea unei cascade proteolitice specifice care determină micșorarea și condensarea celulei, dezintegrarea citoscheletului și modificarea suprafeței celulei astfel încât o celulă fagocitară din apropiere, de exemplu un macrofag, să se poată atașa de membrana celulară și să digere celula.

În contrast cu moartea celulară programată, celulele care mor datorită unor leziuni acute își măresc de obicei volumul și se lizează din cauza pierderii integrității membranei celulare, proces numit *necroză*. Celulele necrotice își pot pierde conținutul, producând inflamație și afectarea celulelor învecinate. Apoptoza reprezintă însă o moarte celulară ordonată, care are ca rezultat dezintegrarea și fagocitoza celulei înainte de a se produce pierderea constituenților celulei, astfel încât celulele vecine nu sunt afectate.

Apoptoza este inițiată de activarea unei familii de proteaze denumite *caspaze*. Acestea sunt enzime sintetizate și stocate la nivelul celulei sub formă de *procaspaze* inactive. Mecanismele activării caspazelor sunt complexe, însă odată activate, enzimele clivează și activează alte procaspaze, declanșând o cascadă de reacții care scindează rapid proteinele din celulă. Astfel, celula se dezintegrează, iar resturile sunt rapid digerate de către celulele fagocitare învecinate.

Apoptoza este foarte intensă la nivelul celulelor din țesuturile care suferă remodelări în timpul perioadei de dezvoltare. Chiar și la persoanele adulte, miliarde de celule mor în fiecare oră la nivelul intestinului și măduvei osoase, fiind înlocuite de celule noi. Totuși, moartea celulară programată este strict echilibrată la adulții sănătoși de formarea unor celule noi. În caz contrar, țesuturile organismului s-ar micșora sau ar crește prea mult. Studii recente sugerează că anomalii ale apoptozei ar putea avea un rol cheie în bolile neurodegenerative cum este boala Alzheimer, precum și în cancer și în bolile autoimune. Anumite medicamente care au fost utilizate cu succes în chimioterapie par a induce apoptoza în celulele canceroase.

CANCERUL

Cancerul se produce aproape întotdeauna din cauza *mutațiilor* sau în urma altei *activări anormale* a genelor care controlează creșterea și diviziunea celulei. *Protooncogenele* sunt gene normale care codifică diferite proteine ce controlează adeziunea celulară, creșterea și vederea. Dacă apar mutații sau sunt activate excesiv, protooncogenele devin anormale din punct de vedere funcțional și poartă denumirea de *oncogene*, capabile de producerea cancerului. Până în prezent au fost descoperite în jur de 100 de oncogene diferite.

În celule se găsesc și gene denumite *antioncogene*, care poartă numele și de *gene supresoare ale tumorilor*, care inhibă activarea oncogenelor specifice. De aceea, pierderea sau inactivarea antioncogenelor poate permite activarea oncogenelor, conducând astfel la apariția cancerului.

Numai o foarte mică parte dintre celulele care suferă mutații în organism conduc la apariția cancerului. Există numeroase explicații ale acestui fapt. În primul rând, majoritatea celulelor mutante au o capacitate de supraviețuire diminuată în comparație cu celulele normale, astfel încât mor. În al doilea rând, numai foarte puține dintre celulele care conțin mutații și care supraviețuiesc devin celule canceroase, deoarece, inclusiv în condițiile producerii extensive a mutațiilor, există totuși mecanisme de control prin feedback care împiedică proliferarea în exces. În al treilea rând, celulele potențial cancerigene sunt adeseori, dacă nu întotdeauna, distruse de sistemul imunitar al organismului înainte de a putea determina apariția cancerului. Procesul se desfășoară astfel: majoritatea celulelor care au suferit mutații sintetizează proteine anormale, corespunzătoare genelor alterate, iar aceste proteine activează sistemul imunitar determinând formarea de anticorpi sau limfocite sensibilizate care acționează împotriva celulelor canceroase, distrugându-le. Această teorie este susținută de faptul că la persoanele cu supresie imunitară, cum este cazul persoanelor tratate cu medicamente imunosupresoare după transplantul renal sau cardiac, probabilitatea apariției cancerului crește de până la cinci ori. În al patrulea rând, de obicei este necesară activarea simultană a mai multor oncogene pentru apariția cancerului. Spre exemplu, o astfel de genă ar putea promova reproducerea rapidă a unei linii celulare, însă nu conduce la cancer deoarece nu există simultan o genă mutantă pentru formarea vaselor sangvine necesare.

Dar care sunt factorii care determină alterările genice? Ținând cont de faptul că trilioane de celule noi sunt formate anual în organismul uman, o întrebare mai potrivită ar fi „De ce nu apar la fiecare dintre noi milioane sau miliarde de celule canceroase?". Răspunsul se găsește în precizia incredibilă cu care sunt replicate catenele ADN în fiecare celulă înainte de mitoză, precum și în mecanismele pentru corectarea erorilor, care îndepărtează și repară orice segment anormal al unei catene de ADN înainte de declanșarea mitozei. Totuși, în ciuda tuturor acestor mecanisme de protecție moștenite ale celulei, probabil că o celulă din câteva milioane de celule nou formate prezintă totuși mutații specifice semnificative.

Prin urmare, întâmplarea este singurul ingredient necesar pentru apariția mutațiilor, astfel încât se poate presupune faptul că o mare parte a cancerelor se datorează unor împrejurări nefavorabile. Totuși, probabilitatea mutațiilor poate crește semnificativ când o persoană este expusă la anumiți factori chimici, fizici sau biologici, cum sunt cei prezentați în continuare:

1. Este bine cunoscut faptul că *radiațiile ionizante* (cum sunt razele X, razele gamma și particulele cu energie înaltă provenind de la substanțele radioactive, dar chiar și razele ultraviolete) pot predispune la apariția cancerului. Ionii formați la nivelul celulelor sub acțiunea acestor radiații sunt foarte reactivi și pot determina ruperea catenelor ADN, producând astfel mutații.
2. De asemenea, anumite *substanțe chimice* pot cauza mutații cu o probabilitate crescută. S-a descoperit cu mult timp în urmă faptul că diferiți coloranți derivați ai anilinei pot cauza cancer, astfel încât muncitorii din fabricile unde sunt produse astfel de substanțe, în absența protecției, au o predispoziție specială pentru a dezvolta cancer. Substanțele chimice care pot produce mutații sunt denumite *carcinogene*. Substanțele carcinogene care determină în prezent cel mai mare număr de decese sunt cele aflate în fumul de țigară. Acestea sunt responsabile de aproximativ un sfert din decesele prin cancer.
3. *Factorii iritanți de natură fizică* pot de asemenea conduce la apariția cancerului, cum este cazul abraziunii repetate a epiteliului intestinal determinată de anumite tipuri de alimente. Leziunile tisulare conduc la diviziuni mitotice rapide ale celulelor. Cu cât diviziunile sunt mai rapide, cu atât riscul producerii mutațiilor este mai mare.
4. În numeroase familii există o *predispoziție ereditară* accentuată pentru apariția cancerului. Aceasta se datorează faptului că pentru apariția majorității cancerelor sunt necesare două sau mai multe mutații. În familiile cu predispoziție pentru apariția cancerului, se presupune că sunt transmise ereditar una sau mai multe gene care conțin deja mutații. În consecință, în aceste familii este necesară producerea unui număr mult mai mic de mutații pentru apariția cancerului.
5. La animalele de laborator, anumite tipuri de virusuri pot determina producerea unor tipuri de cancer, inclusiv leucemie. Există două căi care conduc de obicei la acest rezultat. În cazul virusurilor ADN, catena ADN a virusului se poate insera direct în cromozomi, cauzând astfel o mutație ce conduce la apariția cancerului. În cazul virusurilor ARN, unele dintre acestea posedă o enzimă denumită *revers-transcriptază* care realizează sinteza de ADN pe matriță ARN. ADN-ul nou format se inseră ulterior în genomul celulei animale, determinând apariția cancerului.

Caracterul invaziv al celulelor canceroase. Diferențele majore între o celulă canceroasă și o celulă normală sunt următoarele:

1. Celula canceroasă nu respectă limitele obișnuite ale creșterii celulare, deoarece se pare că celulele canceroase nu necesită aceiași factori de creștere necesari creșterii celulelor normale.
2. Celulele canceroase sunt adeseori mult mai puțin aderente între ele comparativ cu celulele normale. În consecință, acestea au tendința de a fi mobile în țesuturi, de a pătrunde în fluxul sangvin și de a fi transportate în tot organismul, formând focare la nivelul cărora proliferează noi celule canceroase.
3. Unele celule canceroase produc și *factori angiogenici* care determină formarea intratumorală de vase sangvine noi, asigurând astfel aportul nutritiv necesar pentru proliferarea tumorală.

De ce sunt letale celulele canceroase? Răspunsul la această întrebare este de obicei simplu. Țesutul canceros se află în competiție cu țesuturile normale pentru elemente nutritive. Datorită faptului că celulele canceroase continuă să prolifereze indefinit, numărul acestora crescând zilnic, ele vor acapara în scurt timp practic toate elementele nutritive disponibile la nivelul întregului organism sau la nivelul unei regiuni a organismului. Rezultatul este moartea treptată a țesuturilor normale prin deficit nutrițional.

Bibliografie

Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al: Molecular Biology of the Cell, 5th ed. New York: Garland Science, 2008.

Ameres SL, Zamore PD: Diversifying microRNA sequence and function. Nat Rev Mol Cell Biol 14:475, 2013.

Armanios M: Telomeres and age-related disease: how telomere biology informs clinical paradigms. J Clin Invest 123:996, 2013.

Bickmore WA, van Steensel B: Genome architecture: domain organization of interphase chromosomes. Cell 152:1270, 2013.

Cairns BR: The logic of chromatin architecture and remodelling at promoters. Nature 461:193, 2009.

Castel SE, Martienssen RA: RNA interference in the nucleus: roles for small RNAs in transcription, epigenetics and beyond. Nat Rev Genet 14:100, 2013.

Clift D, Schuh M: Restarting life: fertilization and the transition from meiosis to mitosis. Nat Rev Mol Cell Biol 14:549, 2013.

Dawson MA, Kouzarides T, Huntly BJ: Targeting epigenetic readers in cancer. N Engl J Med 367:647, 2012.

Frazer KA, Murray SS, Schork NJ, Topol EJ: Human genetic variation and its contribution to complex traits. Nat Rev Genet 10:241, 2009.

Fuda NJ, Ardehali MB, Lis JT: Defining mechanisms that regulate RNA polymerase II transcription in vivo. Nature 461:186, 2009.

Hoeijmakers JH: DNA damage, aging, and cancer. N Engl J Med 361:1475, 2009.

Hotchkiss RS, Strasser A, McDunn JE, Swanson PE: Cell death. N Engl J Med 361:1570, 2009.

Kim N, Jinks-Robertson S: Transcription as a source of genome instability. Nat Rev Genet 13:204, 2012.

Kong J, Lasko P: Translational control in cellular and developmental processes. Nat Rev Genet 13:383, 2012.

Müller-McNicoll M, Neugebauer KM: How cells get the message: dynamic assembly and function of mRNA-protein complexes. Nat Rev Genet 14:275, 2013.

Papamichos-Chronakis M, Peterson CL: Chromatin and the genome integrity network. Nat Rev Genet 14:62, 2013.

Sayed D, Abdellatif M: MicroRNAs in development and disease. Physiol Rev 91:827, 2011.

Smith ZD, Meissner A: DNA methylation: roles in mammalian development. Nat Rev Genet 14:204, 2013.

Zhu H, Belcher M, van der Harst P: Healthy aging and disease: role for telomere biology? Clin Sci (Lond) 120:427, 2011.



PARTEA II

Fiziologia membranei și a unității neuromusculare

CUPRINS



Transportul substanțelor prin membrana celulară

În **Figura 4-1** sunt prezentate concentrațiile aproximative ale unor electroliți importanți și ale altor substanțe care se găsesc în *lichidul extracelular* și în *lichidul intracelular*. Se observă faptul că lichidul extracelular conține o cantitate mare de ioni de *sodiu*, însă numai o cantitate mică de ioni de *potasiu*. În cazul lichidului intracelular este întâlnită situația opusă. De asemenea, lichidul extracelular conține o cantitate mare de ioni de *clor*, în timp ce în lichidul intracelular cantitatea este foarte redusă. Însă concentrațiile *fosfaților* și ale *proteinelor* din lichidul intracelular sunt mult mai mari decât în lichidul extracelular. Aceste diferențe sunt extrem de importante pentru viața celulei. Scopul acestui capitol este de explica modul în care aceste diferențe sunt menținute de către mecanismele de transport de la nivelul membranelor celulare.

MEMBRANA CELULARĂ ESTE ALCĂTUITĂ DINTR-UN BISTRAT LIPIDIC ȘI DIN PROTEINE MEMBRANARE DE TRANSPORT

Structura membranei care delimitează fiecare celulă a organismului este discutată în Capitolul 2 și ilustrată în **Figurile 2-3 și 4-2**. Această membrană este alcătuită aproape în întregime dintr-un *bistrat lipidic*, însă conține și numeroase molecule proteice, dintre care multe străbat integral membrana.

Bistratul lipidic nu este miscibil nici cu lichidul extracelular și nici cu lichidul intracelular. De aceea el constituie o barieră în calea deplasării moleculelor de apă și a substanțelor hidrosolubile între compartimentele lichidiene extracelular și intracelular. Totuși, după cum este indicat în partea stângă a **Figurii 4-2**, substanțele liposolubile pot străbate acest bistrat lipidic, difuzând direct prin membrană.

Moleculele proteice membranare au proprietăți complet diferite în ceea ce privește transportul substanțelor. Structurile lor moleculare întrerup continuitatea bistratului lipidic, reprezentând o cale alternativă de penetrare a membranei celulare. Multe dintre aceste proteine integrale de membrană pot astfel funcționa ca *proteine de transport*. Diferitele proteine funcționează în moduri diferite. Unele sunt străbătute în totalitate de canale (sau pori) care permit deplasarea liberă a apei precum și a anumitor ioni sau molecule; acestea sunt denumite *proteine-canal*. Altele, denumite *proteine de transport*, formează legături cu molecule sau ioni care urmează să fie transportați, iar în urma modificărilor conformaționale de la nivelul moleculelor proteice, aceste substanțe se deplasează prin spațiile interstițiale spre partea opusă a membranei. Atât proteinele-canal cât și proteinele de transport sunt în general foarte selective în ceea ce privește tipurile de molecule și ioni cărora le permit să traverseze membrana.

"Difuziune" versus "transport activ". Transportul prin membrana celulară, fie direct prin bistratul lipidic, fie mediat de proteine, se produce prin unul dintre următoarele procese elementare: *difuziune* sau *transport activ*.

Cu toate că există numeroase variații ale acestor mecanisme elementare, *difuziunea* înseamnă deplasarea aleatorie a substanței, moleculă cu moleculă, prin spațiile intermoleculare de la nivelul membranei sau prin cuplarea cu o proteină de transport. Energia necesară procesului de difuziune este energia cinetică a moleculelor de substanță.

În contrast, *transportul activ* presupune deplasarea ionilor sau a altor substanțe prin membrană în asociere cu o proteină de transport, într-o manieră care permite deplasarea substanței împotriva unui gradient energetic, de exemplu, dintr-o zonă cu concentrație scăzută către o zonă cu concentrație ridicată. Această deplasare necesită o sursă suplimentară de energie, în afară de energia cinetică. Capitolul de față prezintă o explicație detaliată a mecanismelor fizice și fizico-chimice elementare care stau la baza celor două procese.

DIFUZIUNEA

Toate moleculele și ionii din lichidele organismului, inclusiv moleculele de apă și de substanțe dizolvate, se află în continuă mișcare, fiecare particulă deplasându-se independent de celelalte. Mișcarea acestor particule reprezintă ceea ce fizicienii denumesc "căldură" – cu cât mai activă este mișcarea, cu atât este mai ridicată temperatura – iar agitația moleculelor nu încetează niciodată, exceptând cazul în care temperatura este zero absolut. Atunci când o moleculă aflată în mișcare, A, se apropie de o moleculă staționară, B, forța electrostatică și alte forțe nucleare ale moleculei A resping molecula B, transferând astfel o parte a energiei cinetice de la molecula A către molecula B. În consecință, molecula B dobândește energie cinetică, în timp ce molecula A este încetinită, pierzând o parte din energia

	LICHID EXTRACELULAR	LICHID INTRACELULAR
Na^+	142 mEq/L	10 mEq/L
K^+	4 mEq/L	140 mEq/L
Ca^{++}	2,4 mEq/L	0,0001 mEq/L
Mg^{++}	1,2 mEq/L	58 mEq/L
Cl^-	103 mEq/L	4 mEq/L
HCO_3^-	28 mEq/L	10 mEq/L
Fosfați	4 mEq/L	75 mEq/L
$SO_4^=$	1 mEq/L	2 mEq/L
Glucoză	90 mg/dl	0 până la 20 mg/dl
Aminoacizi	30 mg/dl	200 mg/dl ?
Colesterol, Fosfolipide, Grăsimi neutre	0,5 g/dl	2 până la 95 g/dl
PO_2	35 mm Hg	20 mm Hg ?
PCO_2	46 mm Hg	50 mm Hg ?
pH	7,4	7,0
Proteine	2 g/dl (5 mEq/L)	16 g/dl (40 mEq/L)

Figura 4-1. Compoziția chimică a lichidului extracelular și a lichidului intracelular. Semnul întrebării indică faptul că valorile exacte corespunzătoare lichidului intracelular nu sunt cunoscute. Linia roșie corespunde membranei celulare.

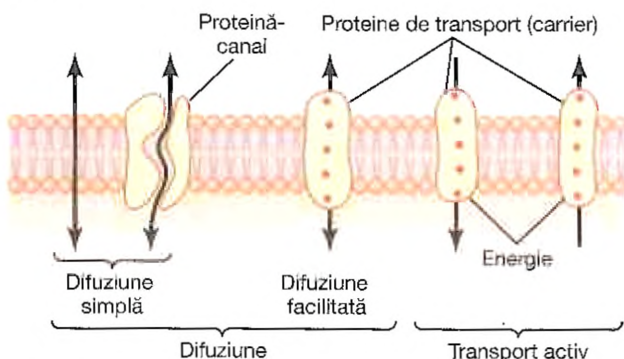


Figura 4-2. Căile de transport prin membrana celulară și principalele mecanisme de transport de la acest nivel.

cinetică pe care o deținea. Astfel, după cum este prezentat în **Figura 4-3**, o singură moleculă din soluție ricoșează printre celelalte molecule, mai întâi într-o direcție, ulterior în alta, apoi alta și așa mai departe, procesul repetându-se la întâmplare de mii de ori în fiecare secundă. Această mișcare continuă a moleculelor una pe lângă alta în lichide sau gaze poartă denumirea de *difuziune.*

Ionii difuzează la fel ca moleculele, iar particulele coloidale aflate în suspensie difuzează într-o manieră similară, cu excepția faptului că din cauza dimensiunilor mari, în cazul coloizilor, difuziunea este mult mai lentă decât difuziunea moleculelor.



Figura 4-3. Difuziunea unei molecule de lichid într-un interval de o miime de secundă.

DIFUZIUNEA PRIN MEMBRANA CELULARĂ

Difuziunea prin membrana celulară este împărțită în două subtipuri, denumite *difuziune simplă* și *difuziune facilitată.* Difuziunea simplă se referă la deplasarea moleculelor sau a ionilor printr-o deschidere membranară sau prin spațiile intermoleculare, fără nicio interacțiune cu proteinele membranare de transport. Rata difuziunii este determinată de cantitatea de substanță disponibilă, de energia cinetică a moleculelor și de numărul și dimensiunile deschiderilor membranare prin care ionii și moleculele se pot deplasa.

Difuziunea facilitată necesită interacțiunea moleculelor cu o proteină de transport. Aceasta are un rol adjuvant în transportul prin membrana celulară al moleculelor sau al ionilor cu care formează legături chimice, iar complexul rezultat traversează membrana.

Difuziunea simplă prin membrana celulară se poate produce pe două căi: (1) prin spațiile interstițiale din bistratul lipidic, dacă substanța care difuzează este liposolubilă și (2) prin canalele hidrice delimitate de unele proteine de transport de mari dimensiuni, după cum este indicat în partea stângă a **Figurii 4-2**.

Difuziunea substanțelor liposolubile prin bistratul lipidic. Unul dintre factorii importanți care determină rapiditatea difuziunii unei substanțe prin bistratul lipidic este *liposolubilitatea* substanței. De exemplu, oxigenul, azotul, dioxidul de carbon și alcoolul prezintă grade mari de liposolubilitate, astfel încât toate aceste substanțe se pot dizolva direct în bistratul lipidic și pot difuza prin membrana celulară în același mod în care se produce difuziunea substanțelor hidrosolubile (solvaților) într-o soluție apoasă. Rata difuziunii prin membrană a fiecăreia dintre aceste substanțe este direct proporțională cu liposolubilitatea sa. În acest fel pot fi transportate în special cantități mari de oxigen; de aceea oxigenul pătrunde în interiorul celulei ca și cum membrana celulară nu ar exista.

Difuziunea apei și a altor molecule insolubile în lipide prin proteinele-canal. Chiar dacă apa este insolubilă în lipidele membranare, aceasta străbate cu ușurință canalele proteice care tranversează integral membrana. Multe dintre

membranele celulelor din organism conțin proteine-canal (pori) denumite *aquaporine*, care permit un transport selectiv rapid al apei prin membrană. Aquaporinele prezintă specificitate înaltă și există cel puțin 13 tipuri distincte de astfel de proteine în diferite celule ale mamiferelor. Rapiditatea cu care moleculele de apă se deplasează prin cele mai multe membrane celulare este uimitoare. De exemplu, cantitatea totală de apă care difuzează în fiecare direcție prin membrana unei hematii în fiecare secundă este de 100 de ori mai mare decât volumul propriu-zis al hematiei.

Alte molecule insolubile în lipide pot străbate porii proteinelor-canal în aceeași manieră ca moleculele de apă dacă sunt hidrosolubile și dacă au dimensiuni suficient de mici. Totuși, pe măsură ce dimensiunile moleculelor cresc, viteza de penetrare a membranei se reduce rapid. De exemplu, deși o moleculă de uree are un diametru cu doar 20% mai mare decât diametrul moleculei de apă, aceasta străbate porii membranei celulare de 1000 de ori mai lent. Chiar și astfel, având în vedere uimitoarea viteză de deplasare prin membrane a apei, viteza de penetrare a membranei corespunzătoare ureei permite transportul transmembranar rapid al acesteia într-un interval de ordinul minutelor.

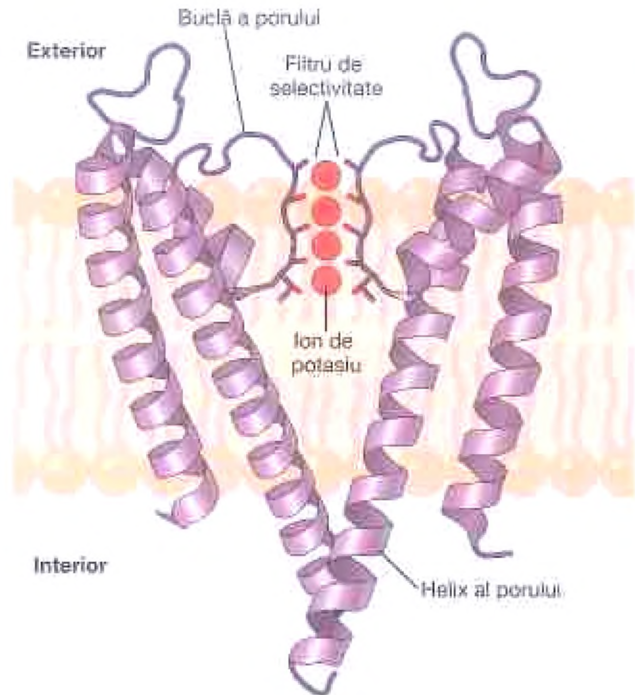


Figura 4-4. Structura unui canal de potasiu. Canalul este compus din patru subunități (dintre care doar două sunt ilustrate), fiecare cu câte două helixuri transmembranare. Buclele porului formează un filtru de selectivitate îngust, tapetat de grupări carbonil, formând situsuri pentru formarea tranzitorie de legături cu ionii de potasiu deshidratați. Interacțiunea ionilor de potasiu cu grupările carbonil determină separarea acestor ioni de moleculele de apă, astfel fiind permisă trecerea prin por a ionilor de potasiu deshidratați.

DIFUZIUNEA PRIN PROTEINELE-CANAL – PERMEABILITATEA SELECTIVĂ ȘI PORȚILE CANALELOR PROTEICE

Reconstrucțiile tridimensionale computerizate ale proteinelor-canal au evidențiat căi tubulare dispuse de la nivelul lichidului extracelular până la nivelul lichidului intracelular. De aceea, substanțele se pot deplasa prin difuziune simplă direct prin aceste canale dintr-o parte în alta a membranei celulare.

Porii sunt compuși din proteine integrale de membrană organizate sub forma unor structuri tubulare care străbat membrana și care sunt întotdeauna deschise. Cu toate acestea, diametrul porului și încărcătura sa electrică asigură o permeabilitate selectivă, care permite doar trecerea anumitor molecule. De exemplu, proteinele-canal denumite *aquaporine* sau *canale pentru apă*, permit pasajul rapid al apei prin membranele celulare, dar nu și al celorlalte molecule. A fost descoperită existența a cel puțin 13 tipuri distincte de aquaporine în diferite celule ale organismului uman. Aquaporinele prezintă un por îngust care permite difuziunea moleculelor de apă prin membrană una după alta. Porul este prea îngust pentru a permite trecerea ionilor hidratați. După cum este prezentat în Capitolele 30 și 76, densitatea unor aquaporine (de exemplu, aquaporina-2) din membranele celulelor nu este constantă, putând fi modificată în prezența unor tulburări fiziologice.

Canalele proteice se disting prin două caracteristici importante: (1) de obicei prezintă permeabilitate selectivă pentru anumite substanțe și (2) multe dintre canale pot fi deschise sau închise de *porți* controlate prin semnale electrice (*canale cu poartă voltaj-dependente*) sau de către substanțe chimice care se leagă de proteinele-canal (*canale cu poartă dependente de ligand*).

Permeabilitatea selectivă a proteinelor-canal. Multe dintre canalele proteice sunt înalt selective pentru transportul unuia sau mai multor ioni specifici (sau molecule). Această selectivitate este dată de caracteristicile canalului – diametru, formă, precum și de natura sarcinilor electrice și a legăturilor chimice existente de-a lungul suprafețelor interne.

Canalele de potasiu permit trecerea prin membrana celulară a ionilor de potasiu de 1000 de ori mai ușor decât trecerea ionilor de sodiu. Acest grad înalt de selectivitate nu poate fi explicat în totalitate de diametrele ionilor, deoarece ionii de potasiu au dimensiuni puțin mai mari decât ionii de sodiu. Care este atunci mecanismul răspunzător de selectivitatea remarcabilă pentru diferiți ioni? Această întrebare și-a găsit un răspuns parțial în urma determinării structurii unui *canal de potasiu bacterian* folosind cristalografia cu raze X. S-a descoperit că structura canalelor de potasiu este *tetramerică*, alcătuită din patru subunități proteice identice dispuse în jurul unui por central (**Figura 4-4**). În vârful canalului se află *buclele porului* care formează un *filtru de selectivitate* îngust. *Grupările carbonil* (C=O) tapetează filtrul de selectivitate. Când ionii de potasiu hidratați ajung la nivelul filtrului de selectivitate, aceștia interacționează cu grupările carbonil. Majoritatea legăturilor cu moleculele de apă se desfac, permițând trecerea ionilor

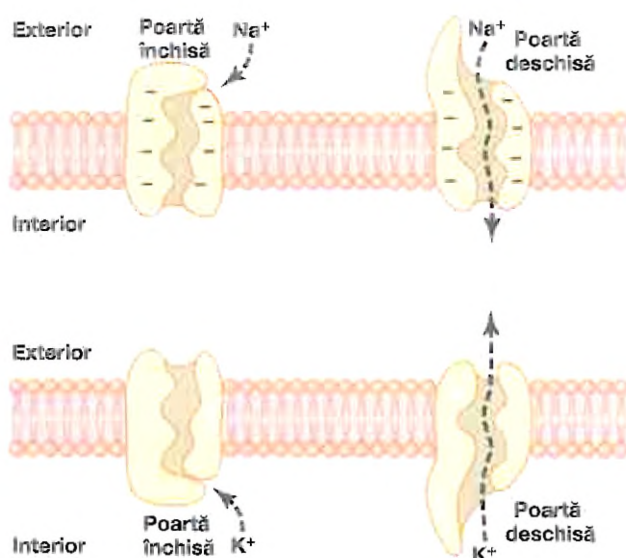


Figura 4-5. Transportul ionilor de sodiu și de potasiu prin canalele proteice. Sunt prezentate și modificările conformaționale ale moleculelor proteice, prin care "porțile" canalelor sunt deschise sau închise.

de potasiu deshidratați prin canal. Pe de altă parte, grupările carbonil sunt dispuse la distanță prea mare pentru a permite o interacțiune strânsă cu ionii de sodiu care au dimensiuni mai mici, astfel încât aceștia vor fi împiedicați de filtrul de selectivitate să treacă prin por.

Se consideră că filtrele de selectivitate ale diferitelor canale ionice sunt cele care determină, în mare parte, specificitatea canalelor pentru cationi sau anioni, sau pentru anumite tipuri de ioni, precum ionii de sodiu (Na^+), potasiu (K^+) și calciu (Ca^{2+}), cărora le este permis accesul în canale.

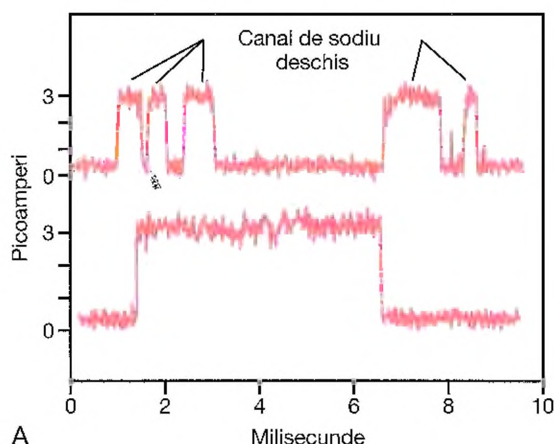
Unul dintre cele mai importante tipuri de canale proteice, *canalul de sodiu*, are un diametru de numai 0,3-0,5 nanometri, însă, ceea ce este mai important, suprafețele interne ale acestui canal sunt tapetate cu aminoacizi *încărcați puternic electronegativ*, după cum este indicat de semnele negativ ("-") aflate în interiorul proteinelor-canal prezentate în partea de sus a **Figurii 4-5**. Electronegativitatea puternică poate atrage în aceste canale ioni de sodiu *deshidratați* care au dimensiuni reduse, separând astfel ionii de sodiu de moleculele de apă care îi hidratează. După ce pătrund în canale, ionii de sodiu difuzează în oricare direcție în conformitate cu legile difuziunii. Astfel, canalul de sodiu prezintă o înaltă selectivitate pentru pasajul ionilor de sodiu.

Porțile canalelor proteice. Existența unor porți ale canalelor proteice asigură o modalitate de control a permeabilității pentru ioni a acestor canale. Această situație este ilustrată în ambele imagini din **Figura 4-5**, atât pentru ionii de sodiu, cât și pentru ionii de potasiu. Se consideră că unele porți reprezintă extensii ale moleculei proteinei de transport, care pot închide poarta canalului sau o pot deschide în urma unei modificări conformaționale a moleculei proteice.

Deschiderea și închiderea porților este controlată prin două mecanisme principale:

1. *Reglarea prin voltaj.* În acest caz, conformația moleculară a porții sau a legăturilor sale chimice este sensibilă la potențialul electric existent între cele două suprafețe ale membranei celulare. De exemplu, așa cum este indicat în partea superioară a **Figurii 4-5**, atunci când interiorul membranei celulare are sarcină electrică intens negativă, porțile de sodiu care se găsesc la exteriorul celulei rămân închise; dimpotrivă, când interiorul membranei își pierde încărcătura negativă, aceste porți se deschid brusc și permit pătrunderea ionilor de sodiu în celulă prin porii canalelor de sodiu. Acesta reprezintă principalul mecansim prin care ia naștere la nivelul fibrelor nervoase potențialul de acțiune responsabil pentru transmiterea impulsurilor nervoase. În partea inferioară a **Figurii 4-5**, porțile de potasiu se găsesc la capătul intracelular al canalului, ele deschizându-se atunci când interiorul membranei celulare este încărcat pozitiv. Deschiderea acestor porți este parțial responsabilă de terminarea potențialului de acțiune, proces prezentat mai pe larg în Capitolul 5.
2. *Reglarea chimică (prin ligand).* Porțile altor canale proteice se deschid în cazul legării unei substanțe chimice (ligand) la nivelul lor; legarea produce la nivelul moleculei proteice o modificare conformațională sau a legăturilor chimice, având ca efect deschiderea sau închiderea porților. Unul dintre cele mai importante exemple de reglare chimică a permeabilității unui canal este efectul exercitat de acetilcolină asupra așa-numitului *canal acetilcolinic.* Acetilcolina deschide poarta acestui canal, descoperind un por cu sarcină negativă și diametrul de aproximativ 0,65 nanometri, care permite trecerea moleculelor neutre sau a ionilor pozitivi cu diametrul mai mic decât diametrul porului. Această poartă are un rol extrem de important în transmiterea impulsurilor nervoase între neuroni (vezi Capitolul 46) și de la neuroni spre celulele musculare, pentru a induce contracția musculară (vezi Capitolul 7).

Canale deschise versus canale închise. În **Figura 4-6A** este ilustrată o caracteristică interesantă întâlnită la multe dintre canalele cu poartă reglată de voltaj. Această figură prezintă două înregistrări ale curentului electric de-a lungul unui singur canal de sodiu la o valoare a gradientului electric transmembranar de aproximativ 25 milivolți. Se observă că la nivelul canalului, curentul electric este condus conform legii "totul sau nimic". Aceasta înseamnă că poarta canalului se deschide și se închide brusc, de fiecare dată canalul rămânând deschis între o fracțiune de milisecundă și câteva milisecunde. Este demonstrată în acest fel rapiditatea cu care se pot produce modificările structurale în timpul deschiderii și închiderii porților moleculelor proteice. La un anumit potențial, canalul rămâne închis permanent sau aproape în permanență, în timp ce la un alt nivel al voltajului poate rămâne deschis în permanență sau în majoritatea timpului. La voltaje intermediare, așa cum reiese din figură, porțile au



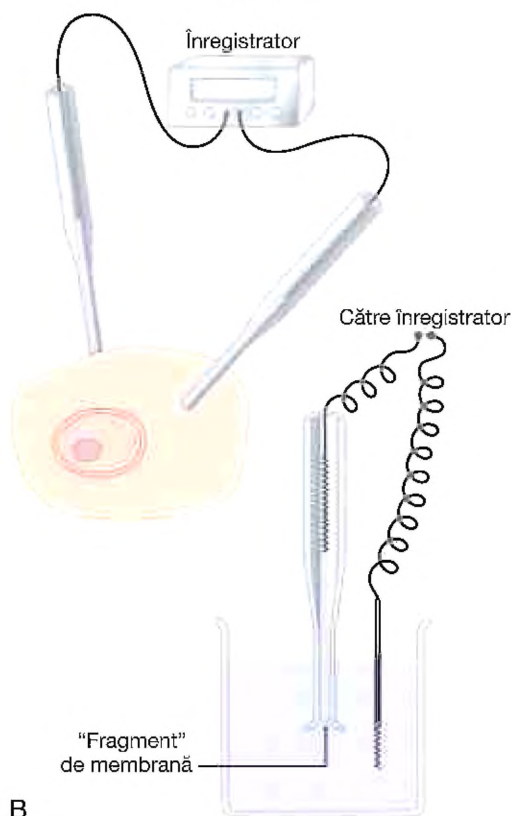


Figura 4-6. A, O înregistrare a fluxului electric printr-un singur canal de sodiu reglat prin voltaj, observându-se deschiderea și închiderea acestui canal conform principiului "totul sau nimic". **B,** Metoda "separatorului de voltaj", utilizată pentru înregistrarea fluxului electric printr-o singură proteină-canal. În partea stângă, înregistrarea este efectuată la nivelul unei "arii" a membranei celulare. În partea dreaptă, înregistrarea este realizată la nivelul unui "fragment" de membrană care a fost desprins de celulă.

tendința de a se deschide și de a se închide brusc, în mod intermitent, curentul mediu înregistrat având o valoare situată între valoarea minimă și valoarea maximă.

Metoda izolării membranare pentru înregistrarea curentului ionic prin canale unice. Metoda "separatorului de voltaj" pentru înregistrarea fluxului electric printr-o singură proteină-canal este ilustrată în Figura 4-6B. O micropipetă cu diametrul vârfului de numai 1 sau 2 micrometri este aplicată pe fața externă a membranei

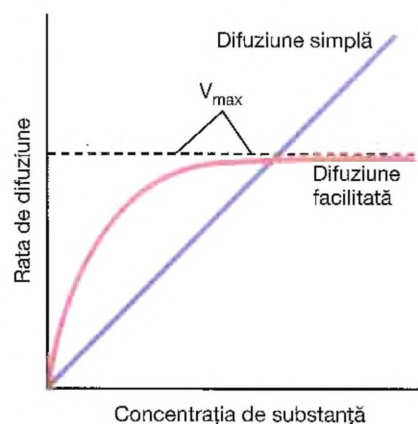


Figura 4-7. Efectul concentrației unei substanțe asupra ratei de difuziune prin membrană, pentru difuziunea simplă și pentru difuziunea facilitată. Graficul arată că rata difuziunii facilitate se apropie de o valoare maximă notată V_{max}.

celulare. Se aspiră apoi în interiorul pipetei pentru a atrage membrana către vârful pipetei. Este creată astfel o zonă etanșă la nivelul la care marginile pipetei vin în contact cu membrana celulară. Rezultatul este obținerea unui mic "fragment" membranar în vârful pipetei, prin care poate fi înregistrat curentul electric.

Alternativ, așa cum se vede în partea din dreapta-jos a Figurii 4-6B, micul fragment membranar de la vârful pipetei poate fi desprins de celulă. Pipeta, împreună cu fragmentul membranar, este introdusă ulterior într-o soluție liberă. Aceasta permite modificarea concentrațiilor ionice atât din interiorul pipetei, cât și din soluție, în funcție de valorile dorite. De asemenea, permite fixarea unui anumit voltaj între cele două suprafețe ale membranei.

Metoda a fost perfecționată până la obținerea unor fragmente suficient de mici încât să conțină un singur canal proteic. Prin modificarea concentrațiilor diferiților ioni, precum și a voltajului transmembranar, se pot determina caracteristicile de transport ale canalului unic, alături de proprietățile porții acestuia.

DIFUZIUNEA FACILITATĂ NECESITĂ PREZENȚA PROTEINELOR MEMBRANARE DE TRANSPORT

Difuziunea facilitată este denumită și *difuziune mediată de proteinele de transport*, deoarece o substanță transportată astfel străbate membrana cu ajutorul unei proteine specifice de transport. Cu alte cuvinte, proteina de transport *facilitează* difuziunea substanței de partea opusă a membranei celulare.

Difuziunea facilitată diferă de difuziunea simplă astfel: deși rata difuziunii simple printr-un canal deschis crește proporțional cu concentrația substanței care difuzează, în cazul difuziunii facilitate, rata acesteia se apropie de o valoare maximă, notată V_{max}, pe măsură ce concentrația substanței care difuzează crește. Această diferență dintre difuziunea simplă și difuziunea facilitată este prezentată în Figura 4-7. În imagine se observă că pe măsură ce concentrația substanței care difuzează crește, rata difuziunii simple continuă să

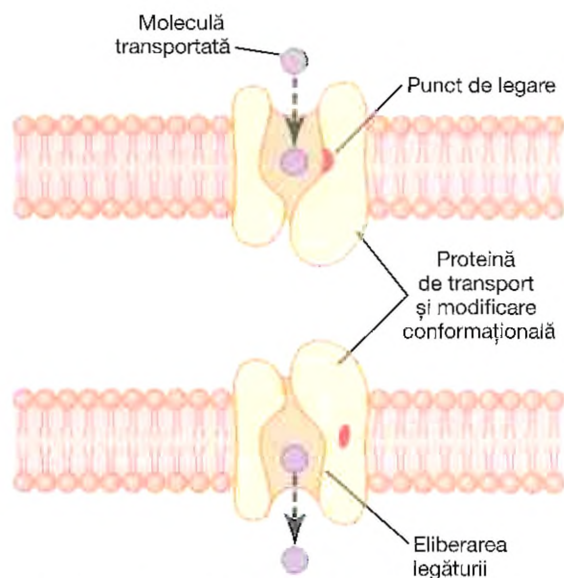


Figura 4-8. Mecanismul ipotetic al difuziunii facilitate.

crească proporțional, însă în cazul difuziunii facilitate rata difuziunii nu poate depăși un nivel maxim, notat V_{max}.

Care sunt factorii care limitează rata difuziunii facilitate? Un răspuns probabil este furnizat de mecanismul ilustrat în **Figura 4-8**. În această figură se observă o proteină de transport cu un por suficient de mare pentru a transporta parțial prin membrană o moleculă specifică. De asemenea, este evidențiat un "receptor" de legare pe suprafața internă a proteinei de transport. Molecula care urmează a fi transportată pătrunde în por și se leagă de acest receptor. Ulterior, într-o fracțiune de secundă, se produce o modificare conformațională sau chimică la nivelul proteinei de transport, astfel încât porul se va deschide spre partea opusă a membranei. Deoarece forța care unește substanța transportată de receptor este slabă, agitația termică a moleculei atașate determină desprinderea acesteia, cu eliberarea consecutivă pe fața opusă a membranei. Rata cu care moleculele pot fi transportate prin acest mecanism nu poate fi niciodată mai mare decât rata cu care proteina de transport se poate modifica între cele două stări ale sale. Mecanismul descris permite deplasarea moleculei transportate – deci "difuziunea" – spre ambele fețe ale membranei.

Printre numeroasele substanțe care străbat membranele celulare prin difuziune facilitată se numără *glucoza* și majoritatea *aminoacizilor*. În cazul glucozei, au fost descoperiți în diferite țesuturi cel puțin 14 membri ai unei familii de proteine membranare (care poartă denumirea GLUT) cu rol în transportul moleculelor de glucoză. Unii dintre aceștia pot transporta alte monozaharide, care au structuri asemănătoare cu cea a glucozei, printre care galactoza și fructoza. Transportorul pentru glucoză 4 (GLUT4) este activat de insulină, care poate crește rata difuziunii facilitate de până la 10-20 de ori în țesuturile sensibile la insulină. Acesta este mecanismul principal prin care insulina controlează utilizarea glucozei în organism, după cum este discutat în Capitolul 79.

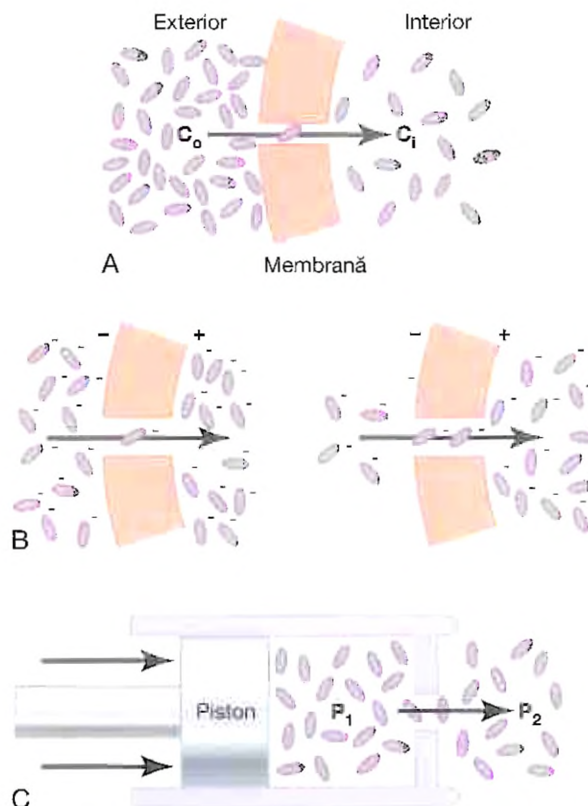


Figura 4-9. Efectul diferenței de concentrație (**A**), al diferenței de potențial electric care afectează ionii negativi (**B**) și al diferenței de presiune (**C**) asupra difuziunii transmembranare a moleculelor și ionilor.

FACTORI CARE INFLUENȚEAZĂ RATA NETĂ A DIFUZIUNII

Este deja evident faptul că multe substanțe pot difuza prin membrana celulară. De obicei este importantă rata *netă* de difuziune a substanței în direcția dorită. Această rată este determinată de mai mulți factori.

Rata netă a difuziunii este proporțională cu diferența dintre concentrațiile de o parte și de alta a membranei. În **Figura 4-9A** este prezentată o membrană celulară la exteriorul căreia se găsește o substanță în concentrație ridicată, iar la interior, aceeași substanță, în concentrație mică. Rata cu care substanța difuzează *spre interior* este proporțională cu concentrația moleculelor *din exterior*, deoarece această concentrație determină numărul coliziunilor care se produc între molecule și suprafața externă a membranei în fiecare secundă. Invers, rata cu care moleculele difuzează *spre exterior* este proporțională cu concentrația moleculelor respective *din interior*. De aceea, rata netă de difuziune în celulă este proporțională cu concentrația la exterior *minus* concentrația la interior, sau:

$$\text{Difuziunea netă} \propto (C_o - C_i)$$

unde C_o reprezintă concentrația la exterior, iar C_i concentrația la interior.

Influența potențialului electric membranar asupra difuziunii ionilor – "potențialul Nernst". Dacă este aplicat un potențial electric transmembranar, așa cum este indicat în **Figura 4-9B**, sarcinile electrice ale ionilor determină deplasarea acestora prin membrană chiar dacă nu există nicio diferență de concentrație care să inducă mișcarea. Astfel, în partea stângă a **Figurii 4-9B**, concentrația ionilor *negativi* este aceeași pe ambele fețe ale membranei, însă pe partea dreaptă a membranei a fost aplicată o sarcină electrică pozitivă, iar pe partea stângă, o sarcină electrică negativă, fiind în acest mod creat un gradient electric transmembranar. Sarcina pozitivă atrage ionii negativi, în timp ce sarcina negativă îi respinge. De aceea, difuziunea netă se derulează de la stânga la dreapta. După un timp, un număr mare de ioni negativi a fost deplasat spre dreapta, conducând la situația ilustrată în partea dreaptă a **Figurii 4-9B**, observându-se că a apărut o diferență de concentrație opusă direcției potențialului electric. Gradientul de concentrație are tendința de a deplasa ionii spre stânga, în timp ce gradientul electric are tendința de a-i deplasa către dreapta. Când diferența de concentrație crește suficient de mult, cele două tendințe se echilibrează reciproc. La temperatura normală a corpului (37°C), diferența electrică ce va echilibra o diferență dată de concentrația ionilor *univalenți* – cum sunt ionii de sodiu – poate fi determinată prin următoarea formulă, denumită *ecuația Nernst:*

$$\text{EMF (în milivolți)} = \pm 61 \log C_1/C_2$$

unde EMF reprezintă forța electromotrice (diferența de potențial electric) existentă între cele două fețe ale membranei, C_1 este concentrația ionică pe fața 1, iar C_2 este concentrația ionică de pe fața 2. Această ecuație este extrem de importantă pentru înțelegerea transmiterii impulsurilor nervoase și va fi discutată în detaliu în Capitolul 5.

Influența gradientului transmembranar de presiune. Uneori, între cele două fețe ale unei membrane cu capacitate de difuziune apare o diferență de presiune considerabilă. De exemplu, această situație este întâlnită la nivelul membranelor tuturor capilarelor sangvine. Presiunea este cu aproximativ 20 mmHg mai mare în interiorul capilarului decât la exterior.

Presiunea este reprezentată de fapt de suma tuturor forțelor diferitelor molecule care lovesc o unitate de suprafață la un moment dat. De aceea, existența unei presiuni mai mari pe o parte a membranei decât pe cealaltă înseamnă că suma tuturor forțelor moleculelor care lovesc canalele pe acea parte este mai mare decât pe partea opusă. În majoritatea cazurilor, această situație este generată de faptul că un număr mai mare de molecule lovește în fiecare secundă membrana pe o parte, decât pe cealaltă. Rezultatul este creșterea cantității de energie disponibilă pentru deplasarea netă a moleculelor din partea în care presiunea este ridicată, spre zona cu presiune scăzută. Acest efect este ilustrat în **Figura 4-9C**: cu ajutorul unui piston se aplică o presiune crescută pe o parte a unui "por", astfel încât numărul moleculelor care lovesc porul de această parte crește și, în consecință, mai multe molecule "difuzează" spre partea opusă.

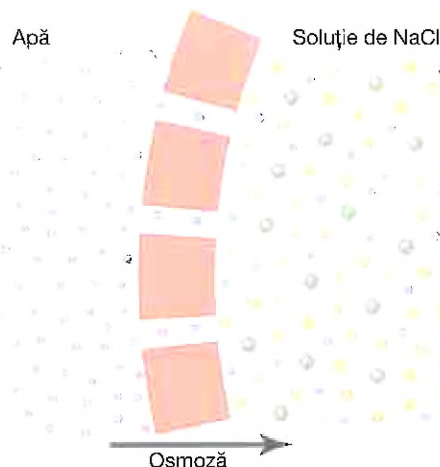


Figura 4-10. Osmoza la nivelul unei membrane, atunci când de o parte a acesteia se află o soluție de clorură de sodiu, iar de cealaltă parte se află apă.

OSMOZA PRIN MEMBRANE CU PERMEABILITATE SELECTIVĂ – "DIFUZIUNEA NETĂ" A APEI

În mod indiscutabil, substanța cea mai abundentă care difuzează prin membrana celulară este apa. Prin membrana fiecărui eritrocit difuzează de obicei suficientă apă în fiecare direcție și în fiecare secundă, încât volumul acesteia este de aproximativ *100 de ori mai mare decât volumul propriu-zis al celulei.* În mod normal, cantitățile care difuzează în cele două direcții sunt atât de bine echilibrate încât nu există o deplasare netă a apei. De aceea, volumul celulei rămâne constant. În anumite condiții, poate apărea o *diferență de concentrație a apei* între o parte și alta a membranei. În această situație se realizează deplasarea netă a apei prin membrana celulară, conducând la mărirea sau micșorarea celulei, în funcție de sensul deplasării. Procesul deplasării nete a apei cauzate de diferența de concentrație a acesteia poartă denumirea de *osmoză.*

Pentru a prezenta un exemplu de osmoză, se consideră condițiile din **Figura 4-10**, în care există apă pură de o parte a membranei celulare și o soluție de clorură de sodiu de cealaltă parte. Moleculele de apă pot străbate membrana cu ușurință, în timp ce ionii de sodiu și de clor pot traversa doar cu dificultate. De aceea, soluția de clorură de sodiu reprezintă practic un amestec de molecule difuzibile de apă și ioni nedifuzibili de sodiu și clor, iar despre membrană se afirmă că are *permeabilitate selectivă* pentru apă, fiind mult mai puțin permeabilă pentru ionii de sodiu și clor. Totuși, prezența ionilor duce la deplasarea unor molecule de apă din zona în care se găsesc aceștia, reducând astfel concentrația moleculelor de apă la o valoare mai mică decât cea a apei pure. În consecință, după cum se observă în **Figura 4-10**, mai multe molecule de apă lovesc canalele dinspre partea stângă, unde se găsește apa pură, decât dinspre partea dreaptă, unde concentrația apei este mai mică. Astfel,

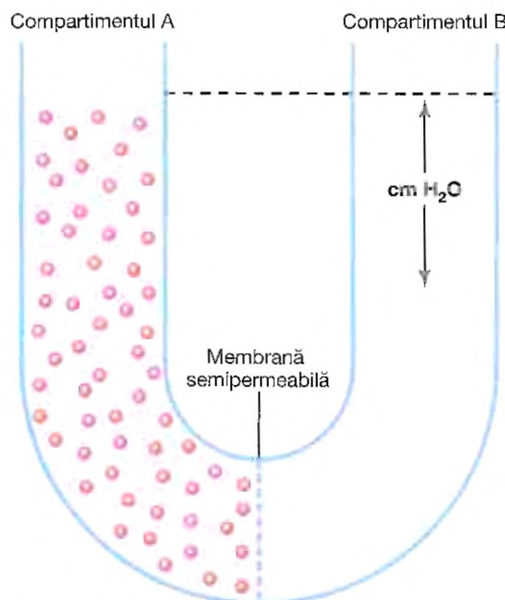


Figura 4-11. Demonstrația existenței presiunii osmotice create prin procesul de osmoză la nivelul unei membrane semipermeabile.

deplasarea netă a apei are loc de la stânga la dreapta – cu alte cuvinte, *osmoza* se produce dinspre apa pură spre soluția de clorură de sodiu.

Presiunea osmotică

Dacă în **Figura 4-10** ar fi aplicată o presiune la nivelul soluției de clorură de sodiu, osmoza apei spre această soluție ar fi diminuată, oprită sau chiar inversată. Valoarea presiunii necesară pentru întreruperea osmozei este denumită *presiune osmotică* a soluției de clorură de sodiu.

Principiul existenței unei diferențe de presiune opusă osmozei este ilustrat în **Figura 4-11**, în care este prezentată o membrană cu permeabilitate selectivă care separă două coloane de lichid, una conținând apă pură și cealaltă, o soluție a unei substanțe hidrosolubile care nu poate traversa membrana. Osmoza apei din compartimentul B spre compartimentul A determină apariția unei diferențe din ce în ce mai mari între înălțimile celor două coloane de lichid, până când între fețele membranei se creează o diferență de presiune suficient de mare încât să se poată opune efectului osmotic. Diferența transmembranară de presiune existentă în acest moment este egală cu presiunea osmotică a soluției care conține solvatul nedifuzibil.

Importanța numărului particulelor osmotic active (importanța concentrației molare) pentru valoarea presiunii osmotice. Presiunea osmotică exercitată de particulele dintr-o soluție, indiferent dacă acestea sunt molecule sau ioni, este determinată de numărul de particule per unitate de volum și nu de masa particulelor. Aceasta rezultă din faptul că fiecare particulă din soluție, indiferent de masa ei, exercită în medie aceeași presiune asupra membranei. Altfel spus, particulele de dimensiuni mari, care au o masă (m) mai mare, se deplasează cu viteze (v) mai mici în comparație cu particulele mici. Particulele mici se deplasează cu viteze mai mari, astfel încât energia cinetică medie (k) a fiecărei particule mici, dată de ecuația

$$k = \frac{mv^2}{2}$$

este aceeași pentru fiecare particulă mică, ca și pentru fiecare particulă mare. În consecință, factorul care determină presiunea osmotică a unei soluții (ceea ce reprezintă *concentrația molară*, dacă este vorba de o moleculă nedisociată) și nu masa solvatului.

"Osmolalitatea" – Osmolul. Pentru a exprima concentrația particulelor dintr-o soluție, în loc de grame se utilizează unitatea de măsură denumită *osmol.*

Un osmol reprezintă 1 echivalent gram (mol) de solvat nedisociabil osmotic activ. Astfel, 180 de grame de glucoză, reprezentând un echivalent gram de glucoză, corespund unui osmol de glucoză, deorece glucoza nu disociază în ioni. Dacă un solvat disociază în doi ioni, 1 echivalent gram din solvatul respectiv devine egal cu 2 osmoli, deoarece numărul de particule osmotic active este în acest caz de două ori mai mare decât în cazul solvatului care nu disociază. De aceea, când este complet disociat, un echivalent gram de clorură de sodiu, 58,5 grame, este egal cu 2 osmoli.

Astfel, despre o soluție care conține *1 osmol de solvat dizolvat la fiecare 1 kilogram de apă* se spune că are *osmolalitatea de 1 osmol per kilogram*, iar despre o soluție care conține 1/1000 osmol dizolvat la fiecare kilogram, că are osmolalitatea de 1 miliosmol per kilogram. Osmolalitatea normală a lichidului extracelular și intracelular este de aproximativ *300 de miliosmoli per kilogram de apă.*

Legătura dintre osmolalitate și presiunea osmotică. La temperatura normală a corpului, 37°C, o concentrație de 1 osmol la litru va genera în soluție o presiune osmotică de 19.300 mmHg. Corespunzător, o concentrație de *1 miliosmol* la litru este echivalentul unei presiuni osmotice de *19,3 mmHg.* Înmulțind această valoare cu concentrația de 300 miliosmoli a lichidelor organismului, se obține presiunea osmotică totală a acestora, care este de 5790 mmHg. Totuși, valoarea măsurată a presiunii osmotice este de numai aproximativ 5500 mmHg. Cauza acestei diferențe este reprezentată de faptul că mulți dintre ionii prezenți în lichidele organismului, cum sunt cei de sodiu și clor, prezintă o atracție reciprocă puternică; în consecință, aceștia nu se pot deplasa complet liberi în lichide și deci nu își pot exercita în întregime potențialul osmotic. De aceea, presiunea osmotică reală a lichidelor organismului este, în medie, de apoximativ 0,93 din valoarea calculată.

Noțiunea de "osmolaritate". *Osmolaritatea* reprezintă concentrația osmolară exprimată ca *osmoli per litru de soluție* și nu ca osmoli per kilogram de apă. Cu toate că, strict vorbind, numărul de osmoli per kilogram de apă (osmolalitatea) determină presiunea osmotică, în cazul soluțiilor diluate, cum sunt lichidele organismului, diferențele cantitative dintre osmolaritate și osmolalitate sunt mai mici

de 1%. Deoarece măsurarea osmolarității este mult mai practică decât cea a osmolalității, aceasta reprezintă parametrul utilizat în aproape toate studiile fiziologice.

"TRANSPORTUL ACTIV" AL SUBSTANȚELOR PRIN MEMBRANE

Uneori, în lichidul intracelular este necesară prezența unei substanțe în concentrație ridicată, în condițiile în care în lichidul extracelular substanța respectivă se află în concentrație redusă. De exemplu, acest fapt este valabil pentru ionii de potasiu. Pe de altă parte este important ca în celulă concentrațiile altor ioni să fie menținute la valori foarte scăzute, chiar dacă în lichidul extracelular concentrațiile respectivilor ioni sunt foarte mari. Acest fapt este valabil în special pentru ionii de sodiu. Niciunul dintre aceste deziderate nu ar putea fi realizat numai prin difuziune simplă, deoarece aceasta conduce în final la echilibrarea concentrațiilor ionice între cele două compartimente delimitate de membrană. În schimb, o sursă de energie determină deplasarea în exces a ionilor de potasiu spre interiorul celulei și a ionilor de sodiu spre exteriorul acesteia. Când o membrană celulară permite deplasarea moleculelor sau ionilor împotriva unui gradient de concentrație (sau a unui gradient electric sau de presiune), procesul este denumit *transport activ*.

Printre diferitele substanțe transportate activ la nivelul unor membrane celulare se numără ionii de sodiu, potasiu, calciu, fier, hidrogen, clor, iod, urat, o serie de glucide și majoritatea aminoacizilor.

Transportul activ primar și transportul activ secundar. Transportul activ este subîmpărțit în două tipuri, în funcție de sursa de energie utilizată pentru realizarea sa: *transport activ primar* și *transport activ secundar*. În cazul transportului activ primar, energia provine direct din scindarea adenozin trifosfatului (ATP) sau a altor compuși care conțin legături fosfat-macroergice. În cazul transportului secundar, energia este obținută din gradientul de concentrație transmembranar al unei substanțe moleculare sau ionice, gradient realizat prin acțiunea transportului activ primar. În ambele cazuri, transportul se realizează cu ajutorul unor *proteine de transport* care străbat integral membrana celulară, ca și în cazul difuziunii facilitate. Totuși, proteina de transport utilizată în transportul activ funcționează diferit de proteina implicată în difuziunea facilitată, deoarece este capabilă să transfere o parte din energie substanței transportate, pentru a o deplasa împotriva gradientului electrochimic. Urmează o serie de exemple de transport activ primar și secundar, cu explicații detaliate ale principiilor de funcționare.

TRANSPORTUL ACTIV PRIMAR

Pompa sodiu-potasiu scoate ionii de sodiu din celulă și introduce ionii de potasiu

Printre substanțele care sunt transportate prin transport activ primar se numără ionii de sodiu, potasiu, calciu, hidrogen, clor, precum și alți ioni.

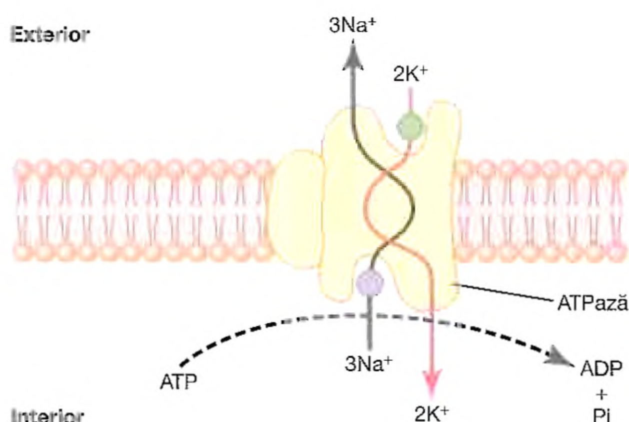


Figura 4-12. Mecanismul ipotetic al funcționării pompei de sodiu-potasiu. ADP, adenozin difosfat; ATP, adenozin trifosfat; Pi, ion fosfat.

Mecanismul transportului activ a fost studiat detaliat în cazul *pompei de sodiu-potasiu* (Na^+-K^+), care pompează ionii de sodiu în spațiul extracelular și deplasează simultan ionii de potasiu de la exteriorul spre interiorul celulelor. Această pompă este responsabilă atât pentru menținerea diferențelor transmembranare de concentrație pentru ionii de sodiu și potasiu, cât și pentru menținerea unei încărcături negative în interiorul celulei. Într-adevăr, în Capitolul 5 este prezentat faptul că această pompă stă și la baza funcționării celulei nervoase, având rol în transmiterea impulsurilor la nivelul întregului sistem nervos.

Figura 4-12 prezintă principalele componente ale pompei de Na^+-K^+. *Proteina de transport* este un complex format din două proteine globulare diferite – una mai mare, denumită subunitatea α, cu o greutate moleculară de aproximativ 100.000 de daltoni și una mai mică, denumită subunitatea β, cu o greutate moleculară de aproximativ 55.000 de daltoni. Funcția subunității β nu este cunoscută (cu excepția faptului că probabil ancorează complexul proteic la membrana lipidică), însă subunitatea α prezintă trei caracteristici specifice importante pentru funcționarea pompei:

1. Are trei *receptori pentru ionii de sodiu* la nivelul segmentului intracelular.
2. Are doi *receptori pentru ionii de potasiu* la nivelul segmentului extracelular.
3. Segmentul intracelular al acestei proteine, localizat în apropierea receptorilor pentru ionii de sodiu, are activitate ATP-azică.

Atunci când doi ioni de potasiu se leagă la nivelul segementului extracelular al proteinei și trei ioni de sodiu la nivelul segmentului intracelular este activată funcția ATP-azică a pompei. Această activare conduce la scindarea unei molecule de ATP, cu formarea de adenozin difosfat (ADP) și eliberarea energiei stocate în legătura macroergică scindată. Se consideră că energia eliberată determină modificări conformaționale și chimice ale proteinei de transport, rezultatul fiind eliberarea celor trei ioni de sodiu în spațiul extracelular și a celor doi ioni de potasiu în spațiul intracelular.

Ca și alte enzime, pompa de Na^+-K^+ poate funcționa și în sens invers. Dacă gradientele electrochimice pentru ionii de

sodiu și potasiu sunt crescute experimental suficient de mult, astfel încât energia lor să o depășească pe cea obținută prin hidroliza ATP-ului, acești ioni se vor deplasa în sensul gradientelor lor de concentrație, iar pompa Na^+-K^+ va sintetiza ATP din ADP și fosfat. Astfel, forma fosforilată a pompei Na^+-K^+ își poate transfera fosfatul la nivelul ADP, cu sinteza consecutivă de ATP, sau poate folosi energia fosfatului pentru a-și schimba conformația și a pompa ionii de sodiu în afara celulei și ionii de potasiu în celulă. Concentrațiile relative de ATP, ADP și fosfat, precum și gradientele electrochimice pentru Na^+ și K^+ determină direcția derulării reacției enzimatice. În unele celule, cum sunt neuronii (celule active electric), 60-70% din necesarul energetic celular poate fi destinat pompării ionilor de sodiu în exteriorul celulei și a ionilor de potasiu în celulă.

Importanța pompei Na^+-K^+ pentru controlul volumului celular. Una dintre cele mai importante funcții ale pompei Na^+-K^+ este controlul volumului celular. În absența funcționării acestei pompe, majoritatea celulelor din organism și-ar mări volumul până când s-ar produce liza lor. Mecanismul de control al volumului celular este următorul: în interiorul celulei există numeroase proteine și alte molecule organice care nu pot părăsi celula. Cea mai mare parte dintre acestea poartă o încărcătură negativă, atrăgând astfel numeroși ioni pozitivi, în special de sodiu și potasiu. Toate aceste molecule și ioni determină ulterior pătrunderea apei în celulă prin osmoză. Dacă aceste procese nu sunt controlate, celula își va mări volumul continuu până se produce liza. Mecanismul normal pentru prevenirea acestui eveniment este reprezentat de funcționarea pompei Na^+-K^+. Trebuie amintit faptul că aceasta pompează trei ioni de sodiu în spațiul extracelular pentru fiecare doi ioni de potasiu pompați în spațiul intracelular. De asemenea, membrana este mult mai puțin permeabilă pentru ionii de sodiu decât pentru cei de potasiu, astfel încât, odată ce ajung în exteriorul celulei, ionii de sodiu capătă o tendință puternică de acumulare la acest nivel. Astfel se produce o pierdere netă de ioni spre exteriorul celulei, fapt ce inițiază deplasarea prin osmoză a apei din celulă, către spațiul extracelular.

Dacă dintr-un motiv oarecare volumul unei celule începe să crească, se activează automat pompa Na^+-K^+, care transportă un număr mai mare de ioni în exteriorul celulei, iar apa se deplasează împreună cu aceștia. Astfel, pompa Na^+-K^+ realizează supravegherea continuă a volumului celular, intervenind în menținerea constantă a acestuia.

Natura electrogenă a pompei Na^+-K^+. Faptul că pompa de Na^+-K^+ deplasează trei ioni de sodiu la exterior pentru fiecare doi ioni de potasiu pe care îi transportă spre interior înseamnă că o sarcină pozitivă netă este deplasată dinspre interiorul celulei spre exterior la fiecare ciclu efectuat de pompă. Se creează astfel încărcarea pozitivă a suprafeței externe a celulei, cu apariția unui deficit de ioni pozitivi la interior; altfel spus, suprafața internă a celulei devine încărcată negativ. Se spune despre pompa Na^+-K^+ că este *electrogenă*, deoarece dă naștere unui potențial electric transmembranar. Așa cum este prezentat în Capitolul 5, acest potențial electric este obligatoriu pentru transmiterea impulsurilor la nivelul neuronilor și al fibrelor musculare.

Transportul activ primar al ionilor de calciu

Un alt mecanism important de transport activ primar este reprezentat de *pompa de calciu*. Ionii de calciu sunt menținuți în mod normal la o concentrație extrem de scăzută în citosolul tuturor celulelor organismului, aceasta fiind de aproximativ 10.000 de ori mai mică decât concentrația ionilor de calciu în lichidul extracelular. Această performanță este atinsă în principal prin acțiunea a două pompe care efectuează transportul activ primar al ionilor de calciu. Una, localizată la nivelul membranei celulare, pompează ionii de calciu spre spațiul extracelular. Cealaltă pompează ionii de calciu în interiorul unuia sau mai multor organite celulare, cum sunt reticulul sarcoplasmic din celulele musculare și mitocondriile din toate celulele. În fiecare dintre aceste cazuri, proteina de transport străbate membrana și deține funcție ATP-azică, având aceeași capacitate de a scinda ATP-ul ca și proteina de transport a ionilor de sodiu. Diferența dintre cele două constă în faptul că această proteină are un situs de legare cu specificitate foarte înaltă pentru ionii de calciu, nu pentru ionii de sodiu.

Transportul activ primar al ionilor de hidrogen

În organism există două niveluri la care transportul activ primar al ionilor de hidrogen este foarte important: (1) glandele gastrice și (2) porțiunea terminală a tubilor contorți distali și tubii colectori din corticala renală.

Cel mai potent mecanism din organism implicat în transportul activ primar al ionilor de hidrogen este întâlnit la nivelul *celulelor parietale* profunde ale glandelor gastrice. Acesta controlează secreția acidului clorhidric în sucul gastric. La polul secretor al fiecărei celule parietale gastrice, concentrația ionilor de hidrogen este crescută de peste un milion de ori, aceștia urmând a fi eliberați în stomac împreună cu ionii de clor cu care formează acid clorhidric.

La nivel renal există *celule intercalare* speciale în porțiunea terminală a tubilor contorți distali și în porțiunea corticală a ductelor colectoare, acestea transportând ionii de hidrogen tot prin transport activ primar. În acest caz, cantități mari de ioni de hidrogen sunt transferate din sânge în urină, având ca scop eliminarea surplusului din lichidele organismului. Ionii de hidrogen pot fi secretați în urină împotriva unui gradient de concentrație de aproximativ 900:1.

Aspectele energetice ale transportului activ primar

Cantitatea de energie necesară pentru transportul activ al unei substanțe printr-o membrană este determinată de cantitatea de substanță concentrată în timpul transportului.

În comparație cu energia necesară pentru a crește concentrația unei substanțe de 10 ori, creșterea concentrației de 100 de ori necesită de două ori mai multă energie, iar creșterea concentrației de 1000 de ori necesită de trei ori mai multă energie. Cu alte cuvinte, energia necesară este proporțională cu *logaritmul* creșterii concentrației, după cum este indicat în formula următoare:

$$\text{Energia (în calorii per osmol)} = 1400 \log C_1/C_2$$

Astfel, exprimată în calorii, cantitatea de energie necesară pentru a concentra un osmol de substanță de 10 ori este de aproximativ 1400 calorii, în timp ce pentru a-l concentra de 100 de ori este necesară o energie de 2800 calorii. Se observă că necesarul energetic pentru concentrarea substanțelor în celule sau pentru îndepărtarea substanțelor din celule împotriva unui gradient de concentrație poate fi imens. Unele celule, cum sunt cele care tapetează tubulii renali, precum și numeroase celule glandulare, utilizează până la 90% din energia proprie numai în acest scop.

TRANSPORTUL ACTIV SECUNDAR – CO-TRANSPORTUL (SIMPORT) ȘI CONTRA-TRANSPORTUL (ANTIPORT)

Atunci când ionii de sodiu sunt deplasați în afara celulelor prin transport activ primar, se dezvoltă un gradient transmembranar mare de concentrație – există o concentrație ridicată la exteriorul celulei și o concentrație scăzută la interior. Acest gradient reprezintă un depozit de energie deoarece ionii de sodiu în exces din exteriorul celulei au în permanență tendința de a difuza spre interior. În condiții activate, această energie poate asigura și transportul altor substanțe împreună cu ionii de sodiu prin membrana celulară. Fenomenul este denumit *co-transport* și reprezintă o formă de *transport activ secundar*.

Pentru ca ionii de sodiu să poată transporta o altă substanță este necesară prezența unui mecanism de cuplare care implică o altă proteină de transport de la nivelul membranei celulare. Transportorul servește în acest caz ca loc de atașare atât pentru ionii de sodiu, cât și pentru substanța care urmează să fie co-transportată. După atașarea ambelor substanțe, energia conținută în gradientul de sodiu determină transportul ionilor de sodiu și al celeilalte substanțe în interiorul celulei.

În ceea ce privește *contra-transportul*, ionii de sodiu au tendința de a difuza în interiorul celulei datorită gradientului mare de concentrație. De data aceasta însă, substanța care va fi transportată se găsește în interiorul celulei și trebuie transportată la exterior. De aceea, ionii de sodiu se atașează la proteina de transport pe fața externă a membranei, în timp ce substanța care urmează să fie contra-transportată se atașează la aceasta pe partea internă a membranei. După atașarea ambilor compuși se produce o modificare conformațională a proteinei de transport, iar energia eliberată în urma deplasării ionului de sodiu spre interior determină deplasarea celeilalte substanțe spre exterior.

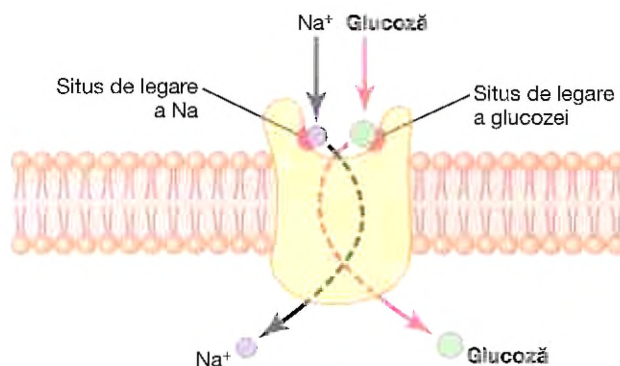


Figura 4-13. Mecanismul ipotetic pentru co-transportul sodiu-glucoză.

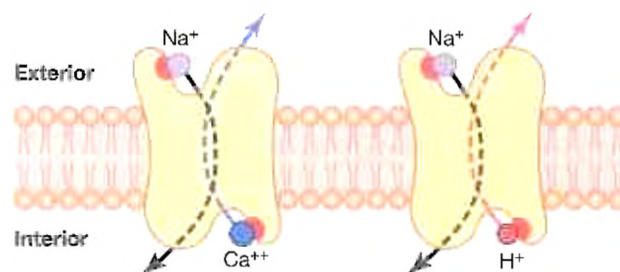


Figura 4-14. Contra-transportul sodiu-calciu și sodiu-hidrogen.

Co-transportul glucozei și al aminoacizilor împreună cu ionii de sodiu

Glucoza și un număr mare de aminoacizi sunt transportați în majoritatea celulelor împotriva unor gradiente foarte mari de concentrație; mecanismul de transport este reprezentat în întregime de co-transport, așa cum este ilustrat în **Figura 4-13**. Trebuie remarcat faptul că proteina de transport prezintă două situsuri de legare pe fața externă, unul pentru ionii de sodiu și unul pentru glucoză. Concentrația ionilor de sodiu este ridicată la exterior și scăzută în interior, fapt ce asigură energia necesară transportului. Până în momentul atașării unei molecule de glucoză la proteina de transport nu se va produce nicio modificare conformațională care să permită pătrunderea ionilor de sodiu în celulă, aceasta reprezentând o proprietate aparte a transportorului. Când ambele molecule sunt atașate, are loc modificarea conformațională, iar sodiul și glucoza pătrund în celulă simultan. De aici provine denumirea de *co-transport sodiu-glucoză*. Co-transportul sodiu-glucoză este un mecanism important mai ales în ceea ce privește transportul glucozei la nivelul celulelor epiteliale renale și intestinale, așa cum este prezentat în Capitolele 28 și 66.

Co-transportul sodiu-aminoacizi se derulează similar cu cel al glucozei, cu excepția faptului că implică un alt set de proteine transportoare. Până acum au fost identificate cinci *proteine de transport pentru aminoacizi*, fiecare fiind responsabilă pentru transportul unei subcategorii de aminoacizi cu caracteristici moleculare specifice.

Mecanismele de co-transport sodiu-glucoză și sodiu-aminoacizi sunt întâlnite în special la nivelul epiteliului

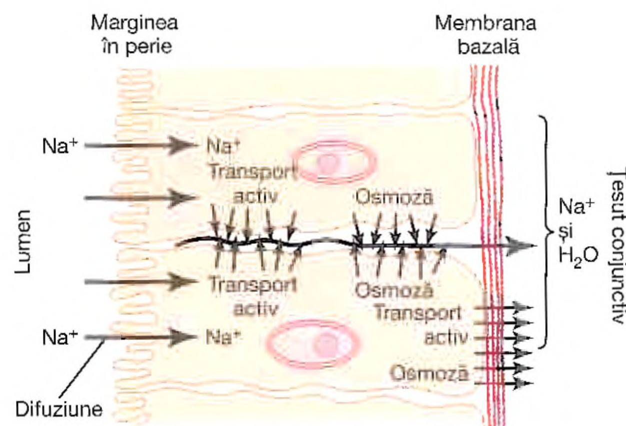


Figura 4-15. Mecanismul elementar pentru transportul activ transcelular al substanțelor.

intestinal și la nivelul tubulilor renali, unde favorizează absorbția substanțelor respective în sânge, după cum va fi discutat în capitolele următoare.

Alte mecanisme importante de co-transport (cel puțin în anumite celule) sunt cele pentru ionii de clor, iod, fier și urat.

Contra-transportul sodiu-calciu și sodiu-hidrogen

Două mecanisme importante de contra-transport (transportul unei substanțe în sens opus sensului de transport al ionului primar) sunt cele pentru *contra-transportul sodiu-calciu* și *sodiu-hidrogen* (**Figura 4-14**).

Contra-transportul sodiu-calciu este întâlnit la nivelul tuturor (sau aproape tuturor) membranelor celulare, ionii de sodiu deplasându-se spre interiorul celulei, iar ionii de calciu spre exterior; ambii ioni se atașează la aceeași proteină transportoare. Acest mecanism este adițional transportului activ primar al ionilor de calciu întâlnit în unele celule.

Contra-transportul sodiu-hidrogen este întâlnit în anumite țesuturi. Un exemplu deosebit de important este transportul de la nivelul *tubulilor renali proximali*, unde ionii de sodiu se deplasează din lumenul tubulilor în interiorul celulei tubulare, în timp ce ionii de hidrogen sunt deplasați prin contra-transport spre lumenul tubular. Ca mecanism pentru concentrarea ionilor de hidrogen, contra-transportul nu este nici pe departe la fel de puternic precum transportul activ primar al ionilor de hidrogen, întâlnit în tubulii renali situați distal, însă poate asigura transportul unui *număr foarte mare de ioni de hidrogen*, astfel încât reprezintă un element cheie pentru controlul concentrației acestora în lichidele organismului, după cum este discutat în detaliu în Capitolul 31.

TRANSPORTUL ACTIV TRANSCELULAR

În numeroase regiuni ale organismului, substanțele trebuie să fie transportate printr-un strat de celule, nu doar prin membrana celulară. Acest tip de transport este întâlnit la nivelul (1) epiteliului intestinal, (2) epiteliului tubulilor renali, (3) epiteliului tuturor glandelor exocrine, (4) epiteliului vezicii biliare și (5) membranei plexului coroid cerebral, precum și la nivelul altor membrane.

Mecanismul fundamental de transport al unei substanțe printr-un strat de celule constă în (1) *transportul activ* prin membrana celulară la nivelul *unui pol* al celulelor transportoare din strat, iar apoi (2) *difuziunea simplă* sau *difuziunea facilitată* prin membrana de la nivelul *polului celular opus*.

În **Figura 4-15** este ilustrat un mecanism pentru transportul ionilor de sodiu prin epiteliul intestinului, al vezicii biliare și al tubulilor renali. Se observă faptul că celulele epiteliale sunt interconectate la nivelul polului luminal prin intermediul unor joncțiuni strânse. Marginea în perie a suprafețelor luminale ale celulelor este permeabilă atât pentru ionii de sodiu, cât și pentru apă. De aceea sodiul și apa difuzează cu ușurință din lumen spre interiorul celulei. Ulterior, la nivelul porțiunilor latero-bazale ale membranelor celulare, ionii de sodiu sunt transportați activ în lichidul extracelular al țesutului conjunctiv din jur și în vasele sangvine. Se creează astfel un gradient transmembranar de concentrație înalt pentru ionii de sodiu, care determină pătrunderea apei în celulă prin osmoză. Astfel, transportul activ al ionilor de sodiu la nivelul regiunilor latero-bazale ale celulelor epiteliale determină nu numai deplasarea transcelulară a ionilor de sodiu, ci și a apei.

Prin aceste mecanisme se absorb din intestin în sânge aproape toate elementele nutritive, toți ionii și alte substanțe. Tot prin aceste mecanisme, aceleași substanțe sunt reabsorbite din filtratul glomerular la nivelul tubulilor renali.

Pe parcursul acestui volum vor fi întâlnite numeroase exemple ale diferitelor tipuri de transport discutate în capitolul de față.

Bibliografie

Agre P, Kozono D: Aquaporin water channels: molecular mechanisms for human diseases. FEBS Lett 555:72, 2003.

Blaustein MP, Zhang J, Chen L, et al: The pump, the exchanger, and endogenous ouabain: signaling mechanisms that link salt retention to hypertension. Hypertension 53:291, 2009.

Bröer S: Amino acid transport across mammalian intestinal and renal epithelia. Physiol Rev 88:249, 2008.

DeCoursey TE: Voltage-gated proton channels: molecular biology, physiology, and pathophysiology of the H(V) family. Physiol Rev 93:599, 2013.

DiPolo R, Beaugé L: Sodium/calcium exchanger: influence of metabolic regulation on ion carrier interactions. Physiol Rev 86:155, 2006.

Drummond HA, Jernigan NL, Grifoni SC: Sensing tension: epithelial sodium channel/acid-sensing ion channel proteins in cardiovascular homeostasis. Hypertension 51:1265, 2008.

Eastwood AL, Goodman MB: Insight into DEG/ENaC channel gating from genetics and structure. Physiology (Bethesda) 27:282, 2012.

Fischbarg J: Fluid transport across leaky epithelia: central role of the tight junction and supporting role of aquaporins. Physiol Rev 90:1271, 2010.

Gadsby DC: Ion channels versus ion pumps: the principal difference, in principle. Nat Rev Mol Cell Biol 10:344, 2009.

Hilge M: Ca^{2+} regulation of ion transport in the Na^+/Ca^{2+} exchanger. J Biol Chem 287:31641, 2012.
Jentsch TJ, Stein V, Weinreich F, Zdebik AA: Molecular structure and physiological function of chloride channels. Physiol Rev 82:503, 2002.
Mueckler M, Thorens B: The SLC2 (GLUT) family of membrane transporters. Mol Aspects Med 34:121, 2013.
Orlov SN, Platonova AA, Hamet P, Grygorczyk R: Cell volume and monovalent ion transporters: their role in cell death machinery triggering and progression. Am J Physiol Cell Physiol 305:C361, 2013.
Papadopoulos MC, Verkman AS: Aquaporin water channels in the nervous system. Nat Rev Neurosci 14:265, 2013.
Sachs F: Stretch-activated ion channels: what are they? Physiology 25:50, 2010.
Schiöth HB, Roshanbin S, Hägglund MG, Fredriksson R: Evolutionary origin of amino acid transporter families SLC32, SLC36 and SLC38 and physiological, pathological and therapeutic aspects. Mol Aspects Med 34:571, 2013.
Schwab A, Fabian A, Hanley PJ, Stock C: Role of ion channels and transporters in cell migration. Physiol Rev 92:1865, 2012.
Sherwood TW, Frey EN, Askwith CC: Structure and activity of the acid-sensing ion channels. Am J Physiol Cell Physiol 303:C699, 2012.
Tian J, Xie ZJ: The Na-K-ATPase and calcium-signaling microdomains. Physiology (Bethesda) 23:205, 2008.
Wright EM, Loo DD, Hirayama BA: Biology of human sodium glucose transporters. Physiol Rev 91:733, 2011.



Potențiale de membrană și potențiale de acțiune

Între cele două suprafețe ale membranei tuturor celulelor din organism există potențiale electrice. Anumite celule, precum neuronii și celulele musculare, sunt capabile să genereze la nivelul membranei impulsuri electrochimice care variază rapid, acestea având rol în transmiterea de semnale de-a lungul suprafeței celulei. În alte tipuri de celule (cum sunt celulele glandulare, macrofagele și celulele ciliate), modificările locale ale potențialului de membrană activează numeroase funcții ale celulelor. Acest capitol prezintă mecanismele fundamentale prin care sunt generate potențialele membranare, atât în repaus, cât și în timpul activității, de către neuroni și miocite.

MECANISMELE FIZICE ALE POTENȚIALELOR DE MEMBRANĂ

POTENȚIALE MEMBRANARE GENERATE DE DIFERENȚELE DE CONCENTRAȚIE IONICĂ

Diferențele concentrațiilor ionice dintre cele două suprafețe ale unei membrane cu permeabilitate selectivă

În **Figura 5-1***A*, concentrația potasiului este mare *în interiorul* fibrei nervoase, dar foarte scăzută *la exterior*. Se presupune în acest caz că membrana este permeabilă pentru ionii de potasiu, dar nu și pentru alți ioni. Datorită gradientului mare de concentrație al potasiului între interiorul și exteriorul celulei, există o tendință puternică a ionilor de potasiu de a difuza prin membrană în afara celulei. Pe măsura derulării acestui proces, ionii transportă sarcini electrice pozitive la exteriorul celulei, producându-se astfel încărcarea electropozitivă a feței externe a membranei și încărcarea electronegativă a feței interne, datorită anionilor negativi care rămân pe loc și nu difuzează către exterior împreună cu ionii de potasiu. După aproximativ o milisecundă, diferența de potențial dintre interiorul și exteriorul celulei, numită *potențial de difuziune*, devine suficient de mare pentru a bloca difuziunea ulterioară a potasiului spre exterior, în ciuda gradientului mare de concentrație al acestuia. În mod normal, în fibrele nervoase ale mamiferelor, *diferența de potențial este de aproximativ 94 milivolți, cu sarcinile electrice negative pe fața internă a membranei.*

În **Figura 5-1***B* este prezentat același fenomen ca și în **Figura 5-1***A*, însă de data aceasta este vorba despre ionii de sodiu, care au o concentrație ridicată *la exteriorul* celulei și o concentrație scăzută *în interior*. Acești ioni sunt de asemenea încărcați pozitiv. În acest caz, membrana prezintă o permeabilitate crescută pentru ionii de sodiu, dar este impermeabilă pentru alți ioni. Difuziunea ionilor de sodiu încărcați pozitiv spre interiorul celulei determină apariția unui potențial de membrană cu polaritate opusă celui din **Figura 5-1***A*, zona încărcată negativ aflându-se la exteriorul celulei, iar zona încărcată pozitiv la interior. Și în acest caz, potențialul de membrană crește suficient de mult după câteva milisecunde, astfel încât blochează difuziunea netă ulterioară a ionilor de sodiu către interiorul celulei; totuși, în acest caz, la nivelul fibrelor nervoase ale mamiferelor, *diferența de potențial este de aproximativ 61 milivolți, cu sarcinile electrice pozitive în interiorul fibrei nervoase.*

Prin urmare, în ambele cadrane ale **Figurii 5-1**, se observă că diferența de concentrație ionică de o parte și de alta a unei membrane cu permeabilitate selectivă poate determina, în anumite condiții, generarea unui potențial de membrană. În acest capitol se va vedea că multe dintre variațiile rapide ale potențialelor de membrană observate în timpul transmiterii impulsului electric la nivelul celulelor nervoase și musculare sunt consecința apariției unor astfel de potențiale de difuziune, care se modifică rapid.

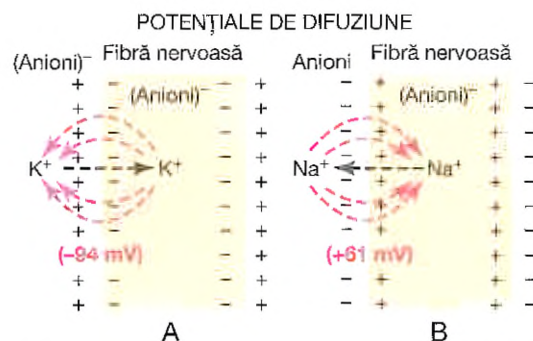


Figura 5-1. Generarea unui potențial transmembranar de difuziune la nivelul unei fibre nervoase, determinat de difuziunea ionilor de potasiu din interiorul către exteriorul celulei, printr-o membrană cu permeabilitate selectivă numai pentru ionii de potasiu. **B,** Generarea unui potențial transmembranar de difuziune în cazul în care membrana fibrei nervoase este permeabilă doar pentru ionii de sodiu. Se observă că potențialul feței interne a membranei este negativ atunci când difuzează ionii de sodiu și pozitiv atunci când difuzează ionii de potasiu, datorită sensului opus al gradientelor de concentrație corespunzătoare celor două tipuri de ioni.

Relația dintre potențialul de difuziune și diferența de concentrație ionică – potențialul Nernst. La nivelul unei membrane, potențialul de difuziune care contrabalansează difuziunea netă a unui anumit tip de ion prin membrană este denumit *potențial Nernst* al acelui ion (termen introdus în Capitolul 4). Magnitudinea acestui potențial este determinată de *raportul* dintre concentrațiile ionului respectiv de o parte și de alta a membranei. Cu cât raportul este mai mare, cu atât tendința de difuziune a ionului într-o direcție crește și, prin urmare, potențialul Nernst necesar pentru a împiedica difuziunea netă a ionului va fi mai mare. Următoarea ecuație, denumită *ecuația Nernst*, poate fi utilizată pentru calcularea potențialului Nernst al oricărui ion monovalent la temperatura normală a corpului (37°C, respectiv 98,6°F):

$$\text{FEM (milivolți)} = \pm \frac{61}{z} \times \log \frac{\text{concentrația la interior}}{\text{concentrația la exterior)}}$$

unde *FEM* este forța electromotrice, iar *z* reprezintă sarcina electrică a ionului (de exemplu, +1 pentru K^+).

Atunci când este utilizată această formulă, de obicei se presupune că potențialul lichidului extracelular este zero, iar potențialul Nernst este potențialul la nivelul suprafeței interne a membranei. De asemenea, semnul potențialului este pozitiv (+) dacă ionul care difuzează dinspre interior spre exterior este negativ și negativ (–) dacă ionul este pozitiv. Astfel, atunci când concentrația ionilor pozitivi de potasiu din interiorul celulei este de 10 ori mai mare decât la exterior, logaritmul zecimal are valoarea 1, încât potențialul Nernst calculat este de –61 milivolți pe fața internă a membranei celulare.

Calcularea potențialului de difuziune atunci când membrana este permeabilă pentru multe tipuri de ioni – ecuația Goldman. Atunci când o membrană este permeabilă pentru mai multe tipuri de ioni, potențialul de difuziune generat depinde de trei factori: (1) polaritatea sarcinii electrice a fiecărui ion, (2) permeabilitatea membranei (*P*) pentru fiecare tip de ion și (3) concentrațiile (*C*) ionilor respectivi la interiorul (*i*) și la exteriorul (*e*) membranei. Astfel, formula următoare, denumită *ecuația Goldman*, sau *ecuația Goldman-Hodgkin-Katz*, permite calcularea potențialului la *interiorul* membranei, atunci când sunt implicați doi ioni pozitivi monovalenți, sodiu (Na^+) și potasiu (K^+), alături de un ion negativ monovalent.

$$\text{FEM (milivolți)} = -61 \times \log \frac{C_{Na^+_i} P_{Na^+} + C_{K^+_i} P_{K^+} + C_{Cl^-_e} P_{Cl^-}}{C_{Na^+_e} P_{Na^+} + C_{K^+_e} P_{K^+} + C_{Cl^-_i} P_{Cl^-}}$$

Trebuie precizată importanța și semnificația acestei ecuații. În primul rând, ionii de sodiu, potasiu și clor sunt cei mai importanți ioni implicați în apariția potențialelor de membrană la nivelul fibrelor nervoase și musculare, precum și la nivelul neuronilor. Gradientul transmembranar de concentrație al fiecăruia dintre acești ioni contribuie la stabilirea valorii potențialului de membrană.

În al doilea rând, importanța cantitativă a fiecărui tip de ion în determinarea potențialului de membrană este proporțională cu permeabilitatea membranei pentru acel ion. Altfel spus, dacă permeabilitatea membranei este nulă pentru ionii de potasiu și pentru cei de clor, potențialul de membrană va fi determinat în întregime de gradientul de concentrație al ionilor de sodiu și va fi egal cu potențialul Nernst pentru sodiu. Același raționament este valabil pentru fiecare dintre ceilalți doi ioni, în situația în care membrana ar avea permeabilitate selectivă numai pentru aceștia.

În al treilea rând, un gradient de concentrație ionică pozitiv orientat dinspre *interiorul* membranei către *exterior* determină încărcarea negativă a feței interne a membranei. Explicația pentru acest fenomen este dată de faptul că ionii pozitivi difuzează în afara celulei atunci când concentrația acestora este mai mare la interior decât la exterior. În acest fel sunt transportate în afara celulei sarcinile pozitive, în timp ce anionii (negativi) rămân la interior, fața internă a membranei încărcându-se electronegativ. Atunci când există un gradient de concentrație cu aceeași orientare pentru un ion negativ, efectul este invers. Altfel spus, un gradient de concentrație orientat *dinspre exteriorul spre interiorul celulei*, pentru ionul de clor, determină încărcarea negativă a feței interne a membranei, deoarece ionii de clor care difuzează în celulă sunt încărcați negativ, în timp ce ionii pozitivi nedifuzibili rămân în spațiul extracelular.

În al patrulea rând, așa cum va fi explicat ulterior, permeabilitatea canalelor de sodiu și de potasiu se modifică rapid în timpul transmiterii impulsului nervos, pe când permeabilitatea canalelor de clor nu se modifică semnificativ pe parcursul acestui proces. Prin urmare, variațiile rapide ale permeabilității membranare pentru sodiu și potasiu sunt principalii factori răspunzători de transmiterea impulsului nervos, acesta fiind și subiectul tratat în continuare în acest capitol.

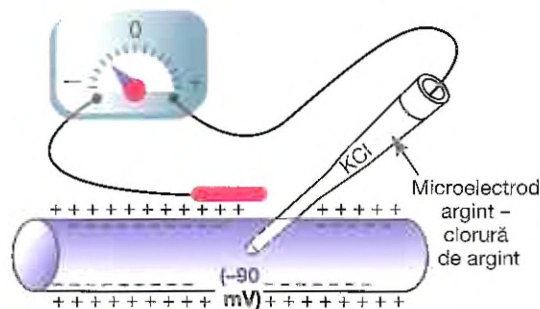


Figura 5-2. Măsurarea potențialului transmembranar al unei fibre nervoase prin utilizarea unui microelectrod.

MĂSURAREA POTENȚIALULUI DE MEMBRANĂ

Din punct de vedere teoretic, metoda utilizată pentru măsurarea potențialului de membrană este simplă, însă în practică este dificilă, din cauza dimensiunii mici a majorității fibrelor. În **Figura 5-2** este prezentată o pipetă care conține o soluție de electroliți. Pipeta este introdusă prin membrana celulară până în interiorul fibrei. Ulterior, un alt electrod, denumit "electrod indiferent", este amplasat în lichidul

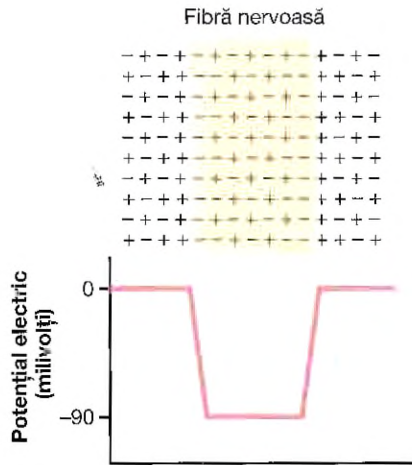


Figura 5-3. Distribuția ionilor cu sarcină electrică pozitivă și cu sarcină electrică negativă în lichidul extracelular din jurul unei fibre nervoase și în lichidul din interiorul fibrei. Se observă alinierea sarcinilor electrice negative de-a lungul suprafeței interne a membranei și a sarcinilor electrice pozitive de-a lungul suprafeței externe. Graficul din partea inferioară prezintă modificările bruște ale potențialului transmembranar, care se produc la nivelul celor două suprafețe ale membranei fibrei nervoase.

extracelular, iar diferența de potențial dintre interiorul și exteriorul fibrei este măsurată utilizând un voltmetru adecvat. Acest voltmetru este un aparat electronic special capabil de a măsura voltaje foarte mici, în ciuda rezistenței foarte mari la trecerea curentului prin vârful pipetei, care are un lumen cu diametrul de obicei mai mic de 1 micron și rezistența mai mare de 1 milion de ohmi. Pentru înregistrarea *variațiilor* rapide ale potențialului de membrană în timpul transmiterii impulsurilor nervoase, microelectrodul este conectat la un osciloscop, așa cum este explicat ulterior în acest capitol.

Partea inferioară a **Figurii 5-3** ilustrează potențialul electric măsurat în fiecare punct la interiorul sau în apropierea membranei fibrei nervoase, începând din partea stângă a figurii și continuând către dreapta. Cât timp electrodul se găsește în afara membranei fibrei nervoase, potențialul înregistrat este zero, acesta fiind potențialul lichidului extracelular. Apoi, pe măsură ce electrodul străbate zona membranei celulare încărcată electric (denumită *dipol electric*), potențialul scade brusc la -90 milivolți. Deplasarea electrodului prin interiorul fibrei este însoțită de menținerea potențialului la valoarea de -90 milivolți, însă acesta revine imediat la zero în momentul în care electrodul străbate membrana celulară de partea opusă a fibrei nervoase.

Pentru crearea unui potențial negativ la interiorul membranei celulare trebuie transportați în exteriorul celulei suficienți ioni pozitivi care să formeze dipolul electric membranar. Ionii restanți în interiorul fibrei nervoase pot fi atât pozitivi, cât și negativi, așa cum este indicat în partea superioară a **Figurii 5-3**. Prin urmare, este necesar transportul unui număr incredibil de mic de ioni prin membrana celulară pentru stabilirea "potențialului de repaus" normal de -90 milivolți din interiorul fibrei nervoase, ceea ce inseamnă că numai între 1/3.000.000 și 1/100.000.000 dintre toate sarcinile electrice pozitive intracelulare trebuie să fie transferate. Un

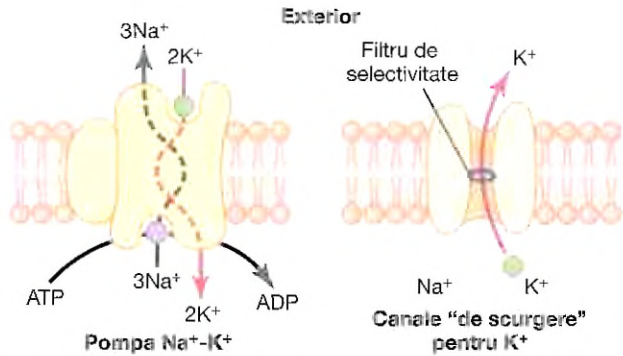


Figura 5-4. Caracteristicile funcționale ale pompei de Na^+-K^+ și ale canalelor de "scurgere" pentru K^+. ADP, adenozin-fosfat; ATP, adenozin-trifosfat. Canalele de potasiu permit și pasajul intracelular al ionilor de sodiu, dar sunt mult mai permeabile pentru potasiu decât pentru sodiu.

număr la fel de mic de ioni pozitivi deplasându-se de la exteriorul celulei spre interior pot inversa potențialul de la -90 milivolți până la +35 milivolți după un interval de 1/10.000 secunde. Transferul rapid al ionilor în această manieră determină apariția impulsurilor nervoase, aspecte discutate în subcapitolele următoare.

POTENȚIALUL DE REPAUS AL NEURONILOR

În absența transmiterii impulsurilor nervoase, potențialul de repaus al fibrelor nervoase mari este de aproximativ -90 milivolți. Altfel spus, potențialul *din interiorul fibrei* este cu 90 milivolți mai negativ decât potențialul lichidului extracelular. Urmează câteva paragrafe care descriu proprietățile membranei fibrei nervoase aflate în repaus ce stau la baza transportului ionilor de sodiu și potasiu și factorii care determină nivelul acestui potențial de repaus.

Transportul activ transmembranar al ionilor de sodiu și de potasiu – pompa de sodiu-potasiu (Na^+-K^+). Înainte de toate (vezi Capitolul 4) trebuie reamintit faptul că membranele tuturor celulelor din organism conțin o pompă foarte puternică de sodiu-potasiu prin care sunt transportați continuu ioni de sodiu către spațiul extracelular și ioni de potasiu în celulă, așa cum este ilustrat în partea stângă a **Figurii 5-4**. Mai mult, trebuie reținut că aceasta este o *pompă electrogenă*, deoarece sunt pompate mai multe sarcini pozitive spre exteriorul celulei decât către interior (trei ioni de Na^+ către exterior pentru fiecare doi ioni de K^+ spre interior), ceea ce conduce la un deficit net de ioni pozitivi în interiorul celulei; se creează astfel un potențial negativ la interiorul membranei celulare.

Pompa de Na^+-K^+ determină și pariția unor gradiente de concentrație transmembranare mari pentru sodiu și potasiu. Aceste gradiente sunt:

Na^+ (extracelular): 142 mEq/L
Na^+ (intracelular): 14 mEq/L
K^+ (extracelular): 4 mEq/L
K^+ (intracelular): 140 mEq/L

Raportul între concentrațiile intracelulare (IC) și extracelulare (EC) ale celor două tipuri de ioni este:

$$Na^+_{IC} / Na^+_{EC} = 0,1$$

$$K^+_{IC} / K^+_{EC} = 35,0$$

Difuziunea potasiului prin membrana fibrelor nervoase. În partea dreaptă a **Figurii 5-4** este prezentată o proteină-canal (denumită uneori *domeniu-tandem al porului, canal de potasiu* sau *canal de "scurgere" pentru potasiu*) de la nivelul unei fibre nervoase, prin care ionii de potasiu pot trece chiar și atunci când celula este în repaus. Structura de bază a canalelor de potasiu a fost descrisă în Capitolul 4 (**Figura 4-4**). Aceste canale de K^+ pot permite și pasajul ionilor de sodiu, dar sunt mult mai permeabile pentru potasiu decât pentru sodiu (de aproximativ 100 de ori). Așa cum va fi discutat ulterior, această diferență de permeabilitate este un factor cheie pentru determinarea valorii normale a potențialului membranar de repaus.

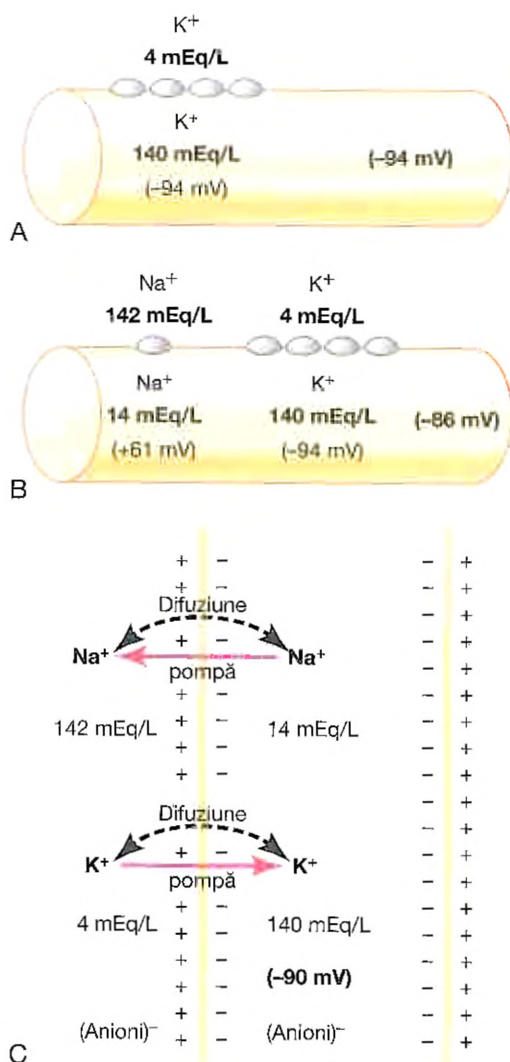


Figura 5-5. Formarea potențialului transmembranar de repaus la nivelul fibrelor nervoase, în trei situații: **A**, când potențialul transmembranar este determinat în totalitate de difuziunea ionilor de potasiu; **B**, când potențialul transmembranar este determinat atât de difuziunea ionilor de sodiu, cât și a ionilor de potasiu; și **C**, când potențialul transmembranar este determinat de difuziunea ionilor de sodiu și a ionilor de potasiu, la care se adaugă transportul acestor ioni prin pompa Na^+-K^+.

ORIGINEA POTENȚIALULUI MEMBRANAR NORMAL DE REPAUS

În **Figura 5-5** sunt prezentați factorii importanți cu rol în stabilirea potențialului normal de repaus la valoarea -90 milivolți. Acești factori sunt discutați în cele ce urmează.

Contribuția potențialului de difuziune al potasiului. În **Figura 5-5***A* se presupune că numai ionii de potasiu pot difuza prin membrană, așa cum este indicat de canalele deschise din dreptul simbolurilor (K^+) de la interiorul și exteriorul membranei. Datorită raportului mare dintre numărul de ioni de potasiu din spațiul intracelular și extracelular, de 35:1, potențialul Nernst corespunzător este de -94 milivolți (logaritm din 35 are valoarea de 1,54, iar această valoare înmulțită cu -61 milivolți conduce la valoarea de -94 milivolți). Dacă ionii de potasiu ar fi unicul factor determinant al potențialului de repaus, atunci valoarea acestui potențial *în interiorul fibrei* nervoase ar fi de -94 milivolți, așa cum este indicat în figură.

Contribuția difuziunii sodiului prin membrana fibrei nervoase. În **Figura 5-5***B* este prezentată permeabilitatea scăzută a membranei nervoase pentru ionii de sodiu, cauzat de difuziunea redusă a acestora prin canalele de difuziune K^+-Na^+. Raportul între ionii de sodiu la interiorul și exteriorul membranei celulare este de 0,1, conducând la o valoare calculată a potențialului Nernst la interiorul membranei de +61 milivolți. De asemenea, **Figura 5-5***B* ilustrează și potențialul Nernst pentru difuziunea potasiului, de -94 milivolți. Cum se combină cele două potențiale și care va fi potențialul însumat? La aceste întrebări se poate răspunde utilizând ecuația Goldman descrisă anterior. Se poate deduce că dacă membrana are o permeabilitate crescută pentru potasiu, dar redusă pentru sodiu, atunci difuziunea potasiului contribuie într-o mai mare măsură la potențialul membranar decât difuziunea sodiului. În fibra nervoasă normală, permeabilitatea pentru potasiu a membranei este de aproximativ 100 de ori mai mare decât cea pentru sodiu. Utilizând această valoare în ecuația Goldman, se obține un potențial la interiorul membranei celulare de -86 milivolți, acesta fiind apropiat de potențialul pentru potasiu indicat în figură.

Contribuția pompei Na^+-K^+. În **Figura 5-5***C* se observă că pompa de Na^+-K^+ aduce o contribuție suplimentară la potențialul de repaus. Din această figură reiese că la nivelul membranei celulare se pompează în permanență trei ioni de sodiu către exteriorul celulei pentru fiecare doi ioni de potasiu pompați în celulă. Faptul că numărul de ioni de sodiu pompați în afara celulei este mai mare decât numărul de ioni de potasiu pompați în celulă determină pierderea continuă de sarcini electrice pozitive intracelulare; se creează astfel un potențial negativ suplimentar (de aproximativ -4 milivolți) pe fața internă a membranei (în afară de încărcarea negativă atribuită

exclusiv difuziunii). De aceea, așa cum este prezentat în Figura 5-5C, potențialul membranar net în condițiile în care toți acești factori acționează simultan este de aproximativ -90 milivolți.

Pe scurt, potențialele de difuziune singure, determinate de difuziunea potasiului și a sodiului, ar conduce la apariția unui potențial membranar de repaus de aproximativ -86 milivolți, potențial generat aproape în întregime de difuziunea potasiului. Ulterior, o valoare suplimentară de -4 milivolți contribuie la potențialul de repaus, în urma acțiunii permanente a pompei electrogene de Na^+-K^+, conducând în final la un potențial membranar de repaus de -90 milivolți.

POTENȚIALUL DE ACȚIUNE LA NIVELUL FIBRELOR NERVOASE

Impulsurile nervoase sunt transmise prin *potențiale de acțiune*, care reprezintă modificări rapide ale potențialului de membrană propagate rapid de-a lungul membranei fibrei nervoase. Fiecare potențial de acțiune debutează cu modificarea bruscă a potențialului de repaus de la valoarea negativă normală către o valoare pozitivă, iar apoi încetează odată cu revenirea aproape la fel de rapidă a potențialului membranar la valoarea negativă inițială. Pentru conducerea impulsului nervos, potențialul de acțiune se deplasează de-a lungul fibrei nervoase până când ajunge la capătul acesteia.

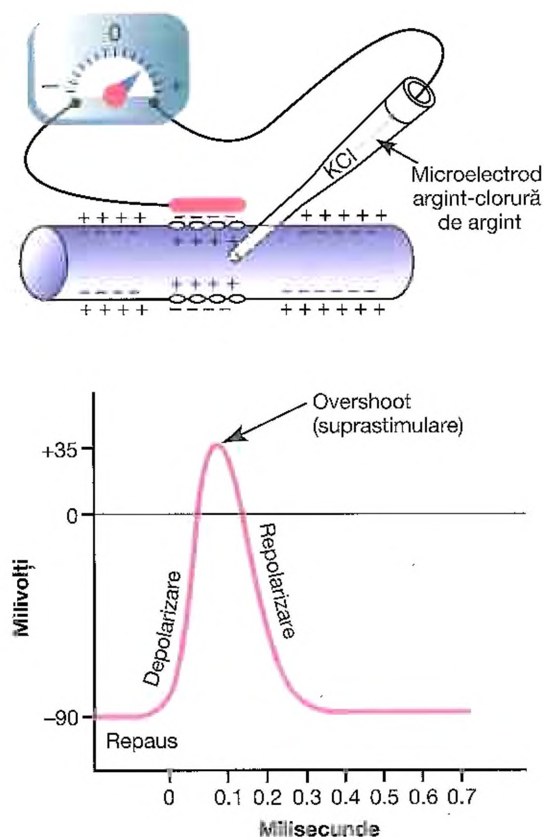


Figura 5-6. Potențial de acțiune tipic înregistrat prin metoda ilustrată în partea superioară a figurii.

Partea superioară a Figurii 5-6 prezintă modificările apărute la nivel membranar în timpul potențialului de acțiune, cu transferul de sarcini pozitive spre interiorul fibrei la debutul acestuia și revenirea sarcinilor pozitive în spațiul extracelular când acesta încetează. În partea inferioară a aceleiași figuri sunt reprezentate grafic modificările succesive ale potențialului membranar pe o durată de câteva fracțiuni de milisecundă, ilustrând debutul exploziv al potențialului de acțiune și revenirea aproape la fel de rapidă la valoarea inițială.

În paragrafele următoare sunt descrise etapele succesive ale potențialului de acțiune.

Etapa de repaus. Acesta este potențialul membranar de repaus, înainte ca potențialul de acțiune să debuteze. În această etapă se consideră că membrana este "polarizată" datorită prezenței potențialului membranar negativ de -90 milivolți.

Etapa de depolarizare. În această etapă membrana devine brusc foarte permeabilă pentru sodiu, permițând difuziunea unui număr extrem de mare de ioni de sodiu încărcați pozitiv spre interiorul axonului. Starea normală de "polarizare" la -90 milivolți este imediat neutralizată de influxul ionic, iar potențialul crește rapid către valori pozitive – proces denumit *depolarizare*. În fibrele nervoase mari, excesul de ioni pozitivi de sodiu orientat spre interior determină schimbarea bruscă a potențialului de membrană către valori ușor pozitive (depășind valoarea zero), fenomen denumit "overshoot". În unele fibre nervoase mai mici, precum și în mulți neuroni aparținând sistemului nervos central, potențialul se apropie de valoarea zero, însă nu ajunge la valori pozitive, astfel încât nu se produce fenomenul de "overshoot".

Etapa de repolarizare. La câteva fracțiuni de milisecundă după ce membrana devine foarte permeabilă pentru ionii de sodiu, canalele de sodiu încep să se închidă, iar canalele de potasiu se deschid mai mult decât în mod normal. Ulterior, difuzarea rapidă a ionilor de potasiu către exteriorul celulei restabilește potențialul transmembranar negativ – proces denumit *repolarizarea* membranei.

Pentru a explica detaliat factorii care produc atât depolarizarea, cât și repolarizarea, vor fi descrise caracteristicile speciale ale altor două tipuri de canale de transport prin membrana fibrelor nervoase: canalele de sodiu și canalele de potasiu voltaj-dependente.

CANALELE DE SODIU ȘI DE POTASIU VOLTAJ-DEPENDENTE

Elementele necesare atât depolarizării cât și repolarizării membranei nervoase pe parcursul desfășurării potențialului de acțiune sunt *canalele de sodiu voltaj-dependente*. De asemenea, există și *canale de potasiu voltaj-dependente* care joacă un rol important în creșterea vitezei de repolarizare membranară. *Aceste două tipuri de canale voltaj-dependente sunt diferite de pompa de Na^+-K^+ și de canalele de difuziune pentru K^+.*

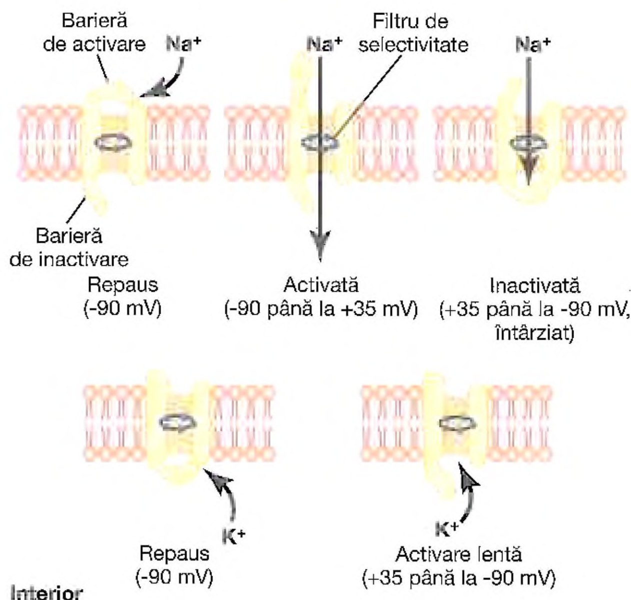


Figura 5-7. Caracteristicile canalelor de sodiu (*sus*) și potasiu (*jos*) voltaj-dependente; se observă activarea și inactivarea succesivă a canalelor de sodiu și activarea după o perioadă de latență a canalelor de potasiu, atunci când potențialul transmembranar se modifică de la valoarea normală negativă de repaus la o valoare pozitivă.

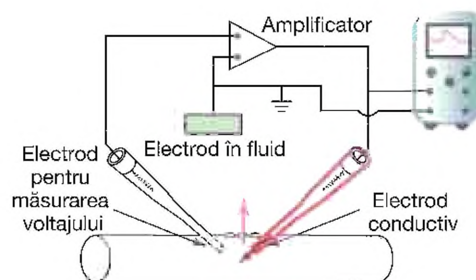


Figura 5-8. Metoda "separatorului de voltaj", utilizată pentru studierea fluxului de ioni prin anumite canale ionice.

Canalele de sodiu voltaj-dependente – activare și inactivare

În partea superioară a **Figurii 5-7** este prezentat canalul de sodiu voltaj-dependent în trei stări distincte. Acest canal prezintă două *bariere* – una în apropierea segmentului său extracelular, denumită *barieră de activare* și alta în apropierea segmentului intracelular, denumită *barieră de inactivare*. În partea din stânga-sus a figurii este prezentată starea acestor două bariere în timpul potențialului transmembranar de repaus, atunci când valoarea acestuia este de -90 milivolți. În această situație, bariera de activare este închisă, împiedicând pătrunderea ionilor de sodiu în interiorul fibrei nervoase prin aceste canale de sodiu.

Activarea canalului de sodiu. Atunci când valoarea potențialului membranar devine mai puțin negativă decât în timpul fazei de repaus, crescând de la -90 milivolți către zero, este atins la un moment dat un potențial – de obicei situat între -70 și -50 milivolți – care determină o modificare conformațională bruscă a porții de activare, care se deschide complet. În timpul acestei faze, numită *stare activată*, ionii de sodiu pot pătrunde în celulă prin canal, crescând permeabilitatea membranară pentru sodiu de până la 500-5000 de ori.

Inactivarea canalului de sodiu. În partea din dreapta-sus a **Figurii 5-7** este prezentată o a treia stare a canalului de sodiu. Aceeași creștere a potențialului care deschide bariera de activare determină închiderea barierei de inactivare. Totuși, bariera de inactivare se închide la câteva fracțiuni de milisecundă după deschiderea barierei de activare. Așadar, modificarea conformațională care determină închiderea porții de inactivare este un proces mai lent decât modificarea conformațională care determină deschiderea porții de activare. De aceea, după ce canalul de sodiu a rămas deschis pentru câteva fracțiuni de milisecundă, bariera de inactivare se închide, iar ionii de sodiu nu mai pot pătrunde prin membrană în interiorul celulei. În acest moment, potențialul de membrană începe să revină la valoarea de repaus, proces numit repolarizare.

O altă caracteristică importantă a inactivării canalului de sodiu este faptul că bariera de inactivare nu se va redeschide până în momentul în care potențialul de membrană revine la valoarea inițială sau ajunge în apropierea acesteia. De aceea, de obicei nu este posibilă redeschiderea canalelor de sodiu înainte de producerea repolarizării fibrei nervoase.

Canalul de potasiu voltaj-dependent și activarea acestuia

În partea inferioară a **Figurii 5-7** este reprezentat canalul de potasiu în două stări: în timpul potențialului de repaus (în stânga) și către finalul potențialului de acțiune (în dreapta). În timpul potențialului de repaus, bariera canalului de potasiu este închisă, iar ionii de potasiu sunt împiedicați să iasă din celulă prin acest canal. Atunci când potențialul de membrană crește de la -90 milivolți către zero, se produce deschiderea conformațională a barierei și este permisă difuziunea crescută a ionilor de potasiu către exterior prin canal. Totuși, din cauza ușoarei întârzieri a deschiderii canalelor de potasiu, în cea mai mare parte, acestea se deschid în aproximativ același moment în care canalele de sodiu încep să se închidă ca urmare a inactivării lor. Astfel, reducerea pătrunderii sodiului în celulă, în combinație cu creșterea simultană a efluxului de potasiu, determină accelerarea procesului de repolarizare, conducând la revenirea completă la potențialul membranar de repaus după alte câteva fracțiuni de milisecundă.

Metodă de studiu pentru măsurarea efectului voltajului asupra deschiderii și închiderii canalelor voltaj-dependente – "separatorul de voltaj". Cercetările care au permis înțelegerea aspectelor cantitative legate de canalele de sodiu și de potasiu au fost atât de ingenioase, încât au condus la obținerea premiului Nobel pentru

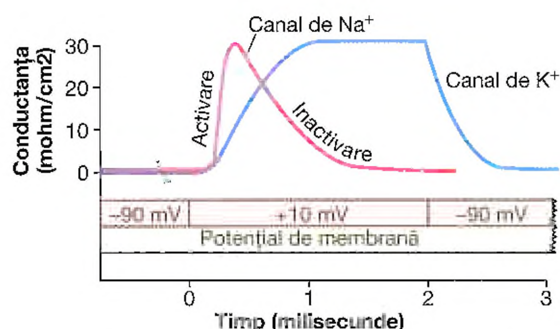


Figura 5-9. Modificări tipice ale conductanței canalelor de sodiu și de potasiu, atunci când potențialul transmembranar crește brusc timp de 2 milisecunde de la valoarea normală de repaus de -90 milivolți la valoarea pozitivă de +10 milivolți. În această figură se observă modul în care canalele de sodiu se deschid (se activează) și apoi se închid (se inactivează) înainte de trecerea intervalului de 2 milisecunde, în timp ce canalele de potasiu doar se deschid (se activează), viteza acestora de deschidere fiind mult mai mică decât cea a canalelor de sodiu.

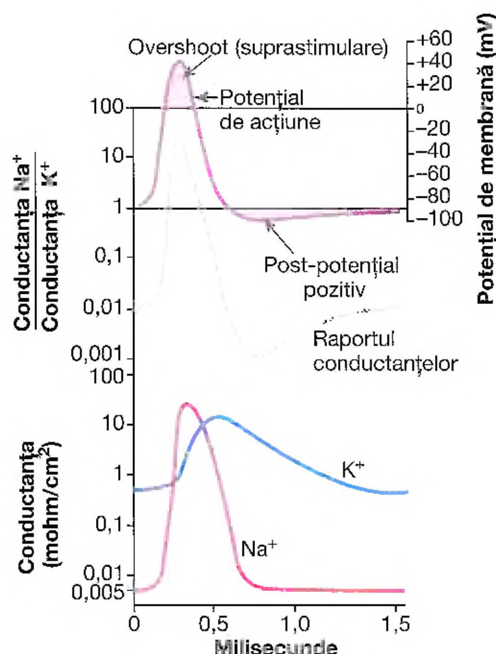


Figura 5-10. Modificările conductanței pentru ionii de sodiu și de potasiu pe parcursul derulării potențialului de acțiune. Conductanța pentru sodiu crește de câteva mii de ori în timpul fazei inițiale a potențialului de acțiune, în timp ce conductanța pentru ionii de potasiu crește de numai aproximativ 30 de ori în timpul fazei finale și puțin timp după aceasta. (Aceste curbe au fost trasate pe baza unor teorii prezentate în articole de Hodgkin și Huxley, forma lor inițială corespunzătoare axonilor neuronilor de calamar fiind modificată astfel încât să corespundă potențialelor transmembranare prezente la nivelul fibrelor nervoase mari ale mamiferelor.)

cercetătorii implicați, Hodgkin și Huxley. Esența acestor studii este prezentată în **Figurile 5-8** și **5-9**.

În **Figura 5-8** este prezentată metoda "*separatorului de voltaj*", care are ca scop măsurarea fluxului ionic prin diferite canale. Utilizarea acestui dispozitiv presupune introducerea a doi electrozi în fibra nervoasă. Unul dintre acești electrozi măsoară valoarea potențialului de membrană, iar celălalt conduce curentul electric în interiorul sau spre exteriorul fibrei nervoase. În cadrul experimentului, valoarea potențialului în interiorul fibrei este stabilită de către cercetător. Partea electronică a dispozitivului este ulterior ajustată pentru potențialul dorit, astfel încât aparatul va introduce prin electrodul de transmitere a curentului fie sarcini pozitive, fie sarcini negative, cu frecvența necesară în vederea menținerii voltajului (care este înregistrat de electrodul de măsurare) la nivelul stabilit de operator. Atunci când potențialul membranar este crescut brusc de aparat de la -90 milivolți la zero, canalele de sodiu și de potasiu voltaj-dependente se deschid, iar ionii de sodiu și de potasiu încep să difuzeze prin ele. Pentru a contracara efectul pe care deplasarea acestor ioni îl are asupra voltajului intracelular dorit, prin electrodul de curent al aparatului este transmis automat curent electric în scopul menținerii voltajului intracelular la valoarea zero dorită. Pentru a obține acest rezultat, curentul introdus în celulă trebuie să fie egal și de polaritate opusă fluxului electric net care străbate canalele membranare. Pentru a măsura valoarea curentului care circulă în fiecare moment, electrodul de curent este conectat la un osciloscop care înregistrează fluxul curentului electric, așa cum este indicat de ecranul osciloscopului din **Figura 5-8**. În final, investigatorul ajustează concentrațiile ionice la niveluri diferite de normal, atât la interiorul cât și la exteriorul fibrei nervoase și apoi repetă studiul. Experimentul se poate realiza cu ușurință atunci când sunt utilizate fibre nervoase mari prelevate de la unele nevertebrate, în special axonii de la calmarul gigant, care în anumite cazuri pot atinge un diametru de 1 mm. Atunci când sodiul este singurul ion difuzibil din soluțiile care se găsesc în interiorul și la exteriorul axonului provenit de la calamar, aparatul măsoară curentul electric numai prin canalele de sodiu, iar atunci când singurul ion difuzibil este ionul de potasiu, aparatul măsoară curentul electric numai prin canalele de potasiu.

O altă metodă pentru studiul deplasării ionilor printr-un anumit tip de canal este blocarea unui tip de canal la un moment dat. De exemplu, canalele de sodiu pot fi blocate de o toxină denumită *tetrodotoxină*, atunci când aceasta este introdusă în spațiul extracelular, acolo unde se găsesc barierele de activare ale canalelor de sodiu. În mod similar, *ionul de tetraetilamoniu* blochează canalele de potasiu atunci când este introdus în interiorul fibrei nervoase.

În **Figura 5-9** sunt prezentate modificările tipice ale conductanței canalelor de sodiu și de potasiu voltaj-dependente atunci când potențialul de membrană este modificat brusc prin utilizarea aparatului descris anterior, de la -90 milivolți la +10 milivolți, iar apoi, după 2 milisecunde, înapoi la -90 milivolți. Se observă deschiderea bruscă a canalelor de sodiu (etapa de activare), la numai o fracțiune de milisecundă după ce potențialul de membrană este crescut la valori pozitive. Totuși, pe parcursul următoarei milisecunde, canalele de sodiu se închid automat (etapa de inactivare).

Se remarcă deschiderea (activarea) lentă a canalelor de potasiu. Acestea ajung în starea complet deschisă numai după ce canalele de sodiu s-au închis aproape complet. Mai mult, canalele de potasiu rămân deschise pe întreaga durată cât persistă valorile pozitive ale potențialului membranar și nu se închid până în momentul în care potențialul este readus la o valoare negativă.

REZUMATUL EVENIMENTELOR CARE PRODUC POTENȚIALUL DE ACȚIUNE

În **Figura 5-10** este prezentată pe scurt secvența de evenimente din timpul și la scurt timp după producerea potențialului de acțiune. În partea inferioară a figurii sunt ilustrate modificările conductanței membranare pentru ionii de sodiu și de potasiu. În timpul fazei de repaus, înainte de debutul potențialului de acțiune, conductanța pentru ionii de potasiu este de 50-100 de ori mai mare decât conductanța pentru ionii de sodiu. Această discrepanță apare din cauza difuziunii mult mai rapide a ionilor de potasiu prin canale în comparație cu difuziunea ionilor de sodiu. Totuși, la debutul potențialului de acțiune, canalele de sodiu se activează instantaneu și permit creșterea conductanței membranare pentru sodiu de până la 5000 de ori. Ulterior, procesul de inactivare închide canalele de sodiu într-o fracțiune de milisecundă. Debutul potențialului de acțiune determină și activarea canalelor de potasiu, cu deschiderea mai lentă a acestora, întârzierea față de deschiderea canalelor de sodiu fiind de o fracțiune de milisecundă. La finalul potențialului de acțiune, revenirea potențialului membranar la valori negative duce la închiderea canalelor de potasiu, însă, și de data aceasta, după o întârziere de o milisecundă sau mai mult.

În centrul **Figurii 5-10** este prezentat raportul dintre conductanța membranară pentru sodiu și cea pentru potasiu pe toată durata potențialului de acțiune, iar deasupra acestei imagini este indicat potențialul de acțiune. În prima parte a potențialului de acțiune, raportul dintre conductanța pentru sodiu și conductanța pentru potasiu crește de peste 1000 de ori. În consecință, influxul de ioni de sodiu în fibra nervoasă este mult mai mare decât efluxul de ioni de potasiu. Acesta este motivul pentru care potențialul membranar devine pozitiv. Ulterior, canalele de sodiu încep să se închidă, iar canalele de potasiu încep să se deschidă, astfel încât raportul conductanțelor se inversează, cu creșterea marcată a conductanței pentru potasiu și scăderea accentuată a conductanței pentru sodiu. Astfel este permis efluxul rapid al ionilor de potasiu din celulă, în timp ce influxul ionilor de sodiu către interiorul celulei este practic nul. În consecință, potențialul transmembranar revine la valoarea inițială.

Rolurile altor ioni în desfășurarea potențialului de acțiune

Până acum s-au luat în considerare numai rolurile ionilor de sodiu și de potasiu în generarea potențialului de acțiune. Însă trebuie menționate și alte două tipuri de ioni: ionii negativi (anionii) și ionii de calciu.

Ionii încărcați negativ (anionii) nedifuzibili din interiorul axonului. În interiorul axonului există numeroși ioni cu sarcină electrică negativă care nu pot străbate canalele membranare. Aceștia includ anionii moleculelor proteice și ai altor compuși organici care conțin grupări fosfat, sulfat etc. Din cauză că acești ioni nu pot părăsi interiorul axonului, orice deficit de ioni pozitivi pe fața internă a membranei determină un exces al sarcinilor negative la acest nivel. În consecință, acești ioni negativi nedifuzibili sunt responsabili pentru sarcina electrică negativă din interiorul fibrelor nervoase atunci când există un deficit net de ioni pozitivi de potasiu sau de alt tip.

Ionii de calciu. Aproape toate celulele din organism prezintă la nivelul membranei o pompă de calciu asemănătoare cu pompa de sodiu, calciul participând alături de sodiu (sau în locul acestuia) la generarea celei mai mari părți a potențialului de acțiune în anumite celule. Similar pompei de sodiu, pompa de calciu transportă ionii de calciu din interiorul celulei la exterior (sau în reticulul endoplasmic), creând un gradient de concentrație pentru calciu între spațiul extracelular și spațiul intracelular de aproximativ 10.000. Această diferență reflectă o concentrație intracelulară a calciului de aproximativ 10^{-7} molar, în comparație cu concentrația extracelulară de 10^{-3} molar.

Pe lângă pompa de calciu, există și *canale de calciu voltaj-dependente*. Deoarece concentrația extracelulară a ionilor de calciu este de 10.000 de ori mai mare decât cea intracelulară, influxul pasiv al ionilor de calciu în celule este caracterizat de un gradient de concentrație enorm. Aceste canale sunt ușor permeabile și pentru ionii de sodiu, dar în condiții fiziologice permeabilitatea pentru ionii de calciu este de 1000 de ori mai mare decât cea pentru ionii de sodiu. Atunci când canalele se deschid ca răspuns la un stimul care depolarizează membrana celulară, ionii de calciu pătrund în interiorul celulei.

O funcție importantă a canalelor de calciu voltaj-dependente este reprezentată de contribuția potențialului de acțiune la faza de depolarizare în anumite celule. Canalele de calciu se activează lent, timpul necesar activării fiind de 10-20 de ori mai mare comparativ cu timpul necesar activării canalelor de sodiu. Acesta este motivul pentru care sunt numite *canale lente*, spre deosebire de canalele de sodiu, numite *canale rapide*. În consecință, activarea canalelor de calciu susține procesul de depolarizare, în timp ce canalele de sodiu joacă un rol esențial în inițierea potențialelor de acțiune.

Canalele de calciu se găsesc în număr mare atât în miocard, cât și la nivelul mușchilor netezi. De fapt, în anumite tipuri de mușchi netezi, canalele rapide de sodiu sunt slab reprezentate, astfel încât potențialele de acțiune sunt determinate aproape în întregime de activarea canalelor lente de calciu.

Creșterea permeabilității canalelor de sodiu atunci când există un deficit al ionilor de calciu. Concentrația ionilor de calciu în lichidul extracelular are de asemenea un efect profund asupra valorii potențialului la care sunt activate canalele de sodiu. Atunci când există un deficit de ioni de calciu, canalele de sodiu sunt activate (deschise) în urma unei creșteri foarte mici a potențialului membranar față de valoarea normală (negativă). De aceea, fibra nervoasă devine extrem de excitabilă, uneori descărcându-se repetitiv în absența unui stimul, în loc să rămână în starea de repaus. De fapt, o reducere de numai 50% a concentrației ionilor de calciu față de valoarea normală declanșează descărcări spontane la nivelul anumitor nervi periferici, conducând uneori la apariția "*tetaniei*". Tetania poate fi fatală dacă afectează mușchii respiratori.

Mecanismul probabil prin care ionii de calciu influențează canalele de sodiu este următorul: ionii par a se lega de segmentul exterior al proteinelor-canal pentru sodiu. Sarcinile pozitive ale ionilor de calciu alterează starea electrică a canalului, în acest fel modificând nivelul potențialului transmembranar necesar pentru deschiderea barierei canalului de sodiu.

INIȚIEREA POTENȚIALULUI DE ACȚIUNE

Până în acest moment au fost descrise modificarea permeabilității membranare pentru sodiu și potasiu și apariția potențialului de acțiune, însă nu au fost explicați factorii implicați în inițierea potențialului de acțiune.

Un cerc vicios format prin mecanism de feedback pozitiv deschide canalele de sodiu. În primul rând, în mod normal, cât timp membrana fibrei nervoase nu este influențată, nu apare niciun potențial de acțiune. Totuși, dacă o cauză oarecare determină creșterea potențialului membranar de la -90 milivolți către valoarea zero, această creștere a voltajului inițiază deschiderea multor canale de sodiu voltaj-dependente. Astfel este permis influxul rapid al ionilor de sodiu, cu creșterea consecutivă a potențialului de membrană, fapt care conduce la deschiderea unui număr tot mai mare de canale de sodiu voltaj-dependente, crescând influxul celular de sodiu. Se creează astfel un cerc vicios prin mecanism de feedback pozitiv, care începe când feedback-ul devine destul de puternic și continuă până în momentul în care toate canalele de sodiu voltaj-dependente sunt activate (deschise). Apoi, într-o fracțiune de milisecundă, creșterea potențialului membranar determină închiderea canalelor de sodiu și deschiderea canalelor de potasiu, la scurt timp după aceea încetând și potențialul de acțiune.

Pragul inițierii potențialului de acțiune. Potențialul de acțiune nu este declanșat decât atunci când creșterea potențialului de membrană este suficient de mare pentru a crea feedback-ul pozitiv descris în paragraful anterior. Acest eveniment se produce atunci când numărul ionilor de sodiu care pătrund în fibra nervoasă depășește numărul ionilor de potasiu care părăsesc fibra. De obicei este necesară o creștere bruscă a potențialului membranar de 15-30 milivolți. Prin urmare, o creștere bruscă a potențialului membranar al unei fibre nervoase mari – de la -90 milivolți până la aproximativ -65 milivolți – determină de obicei producerea explozivă a potențialului de acțiune. Această valoare de -65 milivolți este denumită *prag* de stimulare (excitabilitate).

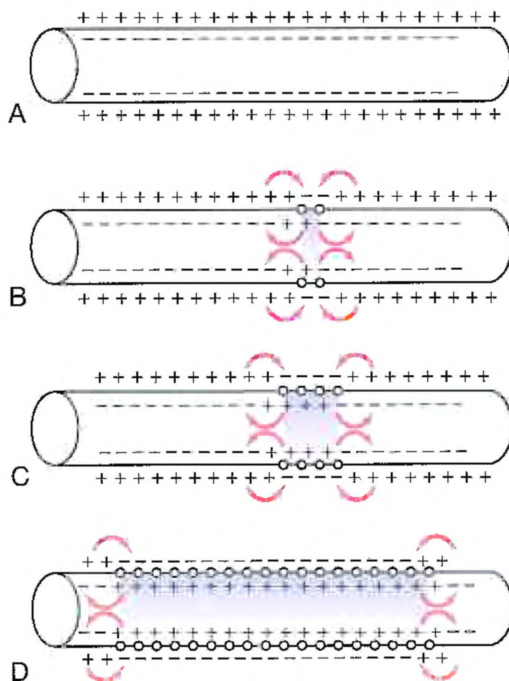


Figura 5-11. Propagarea bidirecțională a potențialelor de acțiune de-a lungul unei fibre nervoase.

PROPAGAREA POTENȚIALULUI DE ACȚIUNE

În paragrafele precedente s-a discutat despre potențialul de acțiune care apare într-un punct al membranei celulare. Totuși, un potențial de acțiune declanșat în orice zonă a unei membrane excitabile determină stimularea porțiunilor membranare adiacente, rezultatul fiind propagarea potențialului de acțiune de-a lungul membranei. Acest mecanism este prezentat în **Figura 5-11**.

Figura 5-11*A* prezintă o fibră nervoasă în repaus, iar **Figura 5-11***B* prezintă o fibră nervoasă care a fost stimulată în porțiunea centrală – cu alte cuvinte, la acest nivel crește brusc permeabilitatea membranară pentru sodiu. *Săgețile* indică "propagarea locală" a curentului dinspre zonele depolarizate ale membranei către zonele adiacente aflate în repaus. Astfel, sarcinile electrice pozitive se deplasează odată cu ionii de sodiu care difuzează spre interior prin membrana depolarizată, iar apoi, pe o distanță de câțiva milimetri în ambele direcții de-a lungul axului central al axonului. Sarcinile pozitive determină creșterea voltajului pe o distanță de 1-3 milimetri la interiorul fibrelor nervoase mari, mielinizate, până la o valoare situată deasupra pragului pentru inițierea potențialului de acțiune. De aceea, canalele de sodiu din zonele adiacente se deschid imediat, așa cum este prezentat în **Figurile 5-11***C* și *D*, iar potențialul de acțiune se propagă exploziv. Aceste zone nou depolarizate dau naștere unui număr tot mai mare de circuite locale, conducând la depolarizarea progresivă a membranei. Astfel, procesul de depolarizare parcurge toată lungimea fibrei. Transmiterea procesului de depolarizare de-a lungul unei fibre nervoase sau a unei fibre musculare poartă denumirea de *impuls nervos*, respectiv *impuls muscular*.

Direcția propagării. Așa cum este evidențiat în **Figura 5-11**, la nivelul unei membrane excitabile nu există o singură direcție de propagare, ci potențialul de acțiune se deplasează în toate direcțiile, pornind dinspre locul stimulării – în mod egal de-a lungul tuturor ramificațiilor fibrei nervoase – până când întreaga membrană este depolarizată.

Legea "totul sau nimic". După inițierea unui potențial de acțiune în orice punct al membranei unei fibre nervoase, procesul de depolarizare se propagă la nivelul întregii membrane dacă sunt îndeplinite condițiile necesare, sau nu se propagă deloc, atunci când condițiile sunt inadecvate. Fenomenul este denumit *legea totul-sau-nimic* și se aplică în cazul tuturor țesuturilor excitabile normale. Ocazional, potențialul de acțiune ajunge într-o zonă a membranei în care nu generează o diferență de potențial suficient de mare pentru a stimula zona membranară adiacentă. În această situație, propagarea depolarizării încetează. Astfel, pentru propagarea

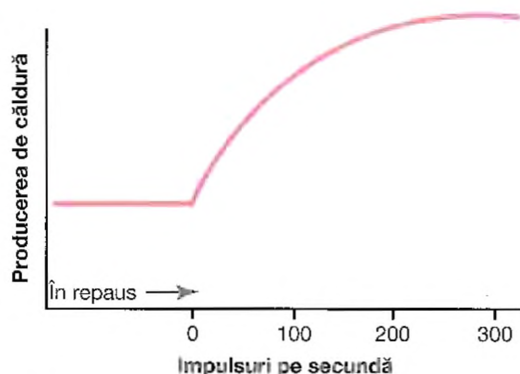


Figura 5-12. Producerea de căldură înregistrată la nivelul unei fibre nervoase aflate în repaus și ulterior stimulată cu o frecvență din ce în ce mai mare.

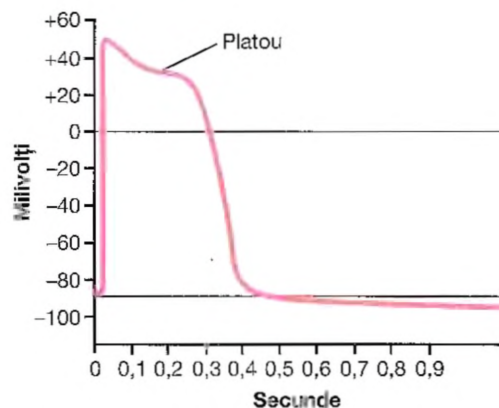


Figura 5-13. Potențial de acțiune (în milivolți) înregistrat la nivelul unei celule Purkinje cardiace, cu evidențierea "platoului".

continuă a potențialului de acțiune, raportul dintre valoarea potențialului de acțiune și pragul de excitare trebuie să fie în permanență mai mare decât 1. Această condiție necesară este denumită *factorul de siguranță* pentru propagarea impulsului.

RESTABILIREA GRADIENTELOR IONICE PENTRU SODIU ȘI POTASIU DUPĂ TERMINAREA POTENȚIALELOR DE ACȚIUNE – IMPORTANȚA METABOLISMULUI ENERGETIC

Transmiterea fiecărui potențial de acțiune de-a lungul unei fibre nervoase determină o scădere foarte mică a diferențelor de concentrație pentru sodiu și potasiu între interiorul și exteriorul celulei, deoarece ionii de sodiu difuzează în celulă în timpul depolarizării, iar ionii de potasiu difuzează în afara celulei în cursul repolarizării. În cazul unui singur potențial de acțiune, acest efect este atât de redus încât nu poate fi măsurat. Într-adevăr, pot fi transmise între 100.000 și 50.000.000 de impulsuri prin intermediul fibrelor nervoase mari înainte ca diferențele de concentrație să scadă atât de mult încât potențialul de acțiune să nu se mai poată produce. Chiar și în cazul acestor fibre, în timp devine necesară restabilirea diferențelor de concentrație pentru sodiu și potasiu, efect obținut prin acțiunea pompei de Na^+-K^+ în același mod ca și în cazul menținerii potențialului de repaus, așa cum a fost descris anterior în acest capitol. Cu alte cuvinte, ionii de sodiu care au difuzat în interiorul celulei în timpul potențialelor de acțiune și ionii de potasiu care au difuzat la exterior trebuie să fie readuși în compartimentele în care se aflau inițial de către pompa de Na^+-K^+. Deoarece funcționarea acestei pompe necesită consum de energie, "reîncărcarea" fibrei nervoase reprezintă un proces metabolic activ, care utilizează energia obținută din adenozin trifosfat (ATP). **Figura 5-12** ilustrează faptul că la nivelul fibrei nervoase se eliberează căldură în exces în timpul reîncărcării, aceasta reprezentând o măsură a consumului energetic atunci când frecvența impulsurilor nervoase crește.

O caracteristică specială a pompei de Na^+-K^+ ATP-dependentă este faptul că nivelul de activitate al acesteia este intens stimulat atunci când în interiorul celulei se acumulează ioni de sodiu în exces. De fapt, activitatea de pompă crește aproape proporțional cu puterea a treia a creșterii concentrației sodiului intracelular. Astfel, când concentrația intracelulară a sodiului crește de la 10 la 20 mEq/L, activitatea pompei nu se dublează, ci crește de aproximativ opt ori. De aceea este ușor de înțeles modul în care "reîncărcarea" fibrei nervoase poate fi declanșată rapid de fiecare dată când diferențele transmembranare de concentrație pentru ionii de sodiu și de potasiu încep să se "reducă".

FAZA DE PLATOU PREZENTĂ ÎN CAZUL UNOR POTENȚIALE DE ACȚIUNE

În anumite cazuri, membrana stimulată nu se repolarizează imediat după depolarizare; în schimb, potențialul de acțiune se menține în fază de platou în apropierea valorii maxime, pe durata mai multor milisecunde, și abia apoi începe procesul de repolarizare. Un astfel de platou este prezentat în **Figura 5-13**; se observă cu ușurință că platoul prelungește foarte mult perioada depolarizării. Acest tip de potențial de acțiune se întâlnește la nivelul fibrelor miocardului, unde platoul durează până la 0,2-0,3 secunde și determină menținerea contracției miocardice pentru aceeași perioadă.

Faza de platou este rezultatul mai multor factori cu acțiune combinată. În primul rând, în procesul depolarizării miocardice sunt implicate două tipuri de canale: (1) canalele obișnuite de sodiu voltaj-dependente, denumite *canale rapide* și (2) canalele de calciu-sodiu voltaj-dependente (*canalele de calciu de tip L*), care se deschid lent, fiind denumite *canale lente.* Deschiderea canalelor rapide determină valoarea maximă a potențialului de acțiune, în timp ce deschiderea prelungită a canalelor lente de calciu-sodiu permite în special ionilor de calciu să pătrundă în fibra nervoasă, acest eveniment fiind în mare parte responsabil pentru faza de platou a potențialului de acțiune.

Un al doilea factor care poate fi parțial responsabil pentru apariția platoului este deschiderea mai lentă decât în mod normal a canalelor de potasiu voltaj-dependente, care se produce la finalul fazei de platou. Acest fenomen întârzie revenirea potențialului de membrană către valoarea negativă normală situată între -80 și -90 milivolți. Faza de platou se

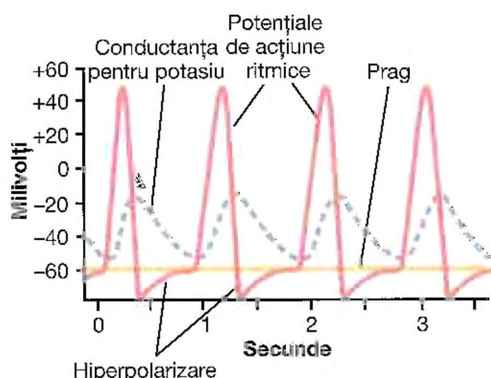


Figura 5-14. Potențiale de acțiune ritmice (măsurate în milivolți), similare cu cele înregistrate la nivelul pacemaker-ului cardiac. Se observă relația acestor potențiale cu conductanța canalelor de potasiu și cu starea de hiperpolarizare.

termină atunci când canalele de calciu-sodiu se închid, iar permeabilitatea pentru ionii de potasiu crește.

RITMICITATEA UNOR ȚESUTURI EXCITABILE – DESCĂRCAREA REPETITIVĂ

Descărcările repetitive autoinduse apar în mod normal la nivelul inimii, în majoritatea mușchilor netezi și în mulți neuroni localizați în sistemul nervos central. Aceste descărcări ritmice determină (1) ritmul cardiac regulat, (2) peristaltismul intestinal și (3) procesele neuronale care controlează diverse activități, printre care respirația ritmică.

De asemenea, în aproape toate celelalte țesuturi excitabile se pot înregistra descărcări repetitive dacă pragul pentru stimularea celulelor este suficient de redus. De exemplu, chiar și în fibrele nervoase mari și în fibrele musculare scheletice, care în mod normal sunt foarte stabile, se produc descărcări repetitive atunci când sunt introduse într-o soluție care conține medicamentul *veratridină*, care activează canalele ionice de sodiu, sau atunci când concentrația ionilor de calciu scade sub o valoare critică, crescând permeabilitatea membranară pentru sodiu.

Procesul de reexcitare este necesar pentru ritmicitatea spontană. Ritmicitatea spontană apare numai în situația în care membrana este suficient de permeabilă pentru ionii de sodiu (sau pentru ionii de calciu și de sodiu în cazul canalelor lente de calciu-sodiu) pentru a permite depolarizarea automată. Astfel, în **Figura 5-14** se observă că potențialul membranar "de repaus" la nivelul centrului de control al ritmului cardiac este de numai -60 până la -70 milivolți, valoarea negativă a potențialului fiind insuficientă pentru a menține canalele de sodiu și de calciu închise în totalitate. De aceea, se produce următoarea succesiune de evenimente: (1) în interiorul celulelor pătrunde o cantitate mică de ioni de sodiu și de calciu; (2) acest proces determină creșterea valorii potențialului membranar în direcție pozitivă, ceea ce accentuează creșterea permeabilității membranare; (3) influxul ionic crește în continuare; (4) permeabilitatea crește

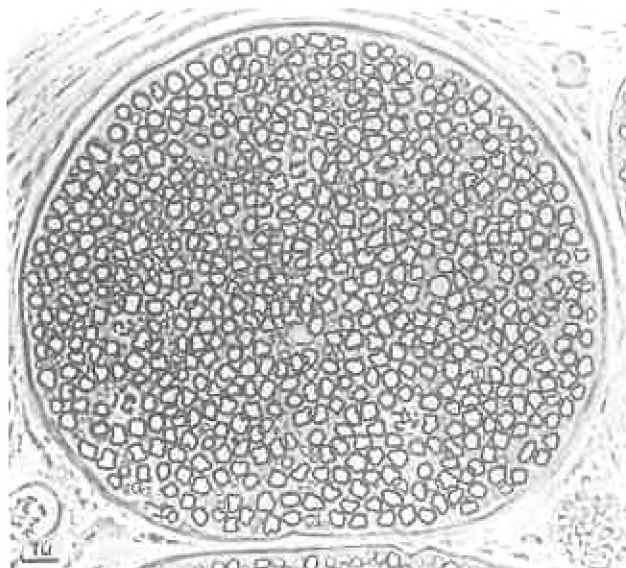


Figura 5-15. Secțiune transversală printr-un nerv de dimensiuni mici, conținând atât fibre mielinizate, cât și fibre amielinice.

tot mai mult – proces reluat până când este generat un potențial de acțiune. Apoi, la finalul potențialului de acțiune, membrana se repolarizează. După o altă întârziere de ordinul milisecundelor sau secundelor, excitabilitatea spontană determină din nou depolarizarea și un nou potențial de acțiune apare spontan. Ciclul continuă să se desfășoare în mod repetat și determină stimularea ritmică autoindusă a țesutului excitabil.

Care este motivul pentru care membrana celulelor țesutului excito-conductor cardiac nu se depolarizează imediat după ce s-a repolarizat, astfel încât trece aproape o secundă înainte de debutul următorului potențial de acțiune? Răspunsul poate fi descoperit studiind curba "conductanței potasiului" din **Figura 5-14**. Se constată că spre sfârșitul potențialului de acțiune și o scurtă perioadă după aceea, membrana devine și mai permeabilă pentru ionii de potasiu. Efluxul crescut de ioni de potasiu transportă foarte multe sarcini pozitive în afara membranei, ceea ce crește în mod considerabil încărcătura electrică negativă din interiorul fibrei. Acest proces continuă timp de aproape o secundă după încetarea potențialului de acțiune precedent, astfel încât potențialul de membrană ajunge în apropierea potențialului Nernst pentru potasiu. Faza aceasta, numită *hiperpolarizare*, este de asemenea prezentată în **Figura 5-14**. Pe parcursul acestei faze, auto-reexcitarea nu se poate produce. Însă conductanța membranară pentru potasiu crescută (și deci starea de hiperpolarizare) dispare treptat după ce fiecare potențial de acțiune este complet, așa cum se observă în figură, permițând astfel potențialului de membrană să crească din nou până la *valoarea prag* pentru excitație. Ulterior se produce brusc un nou potențial de acțiune, iar procesul se repetă continuu.

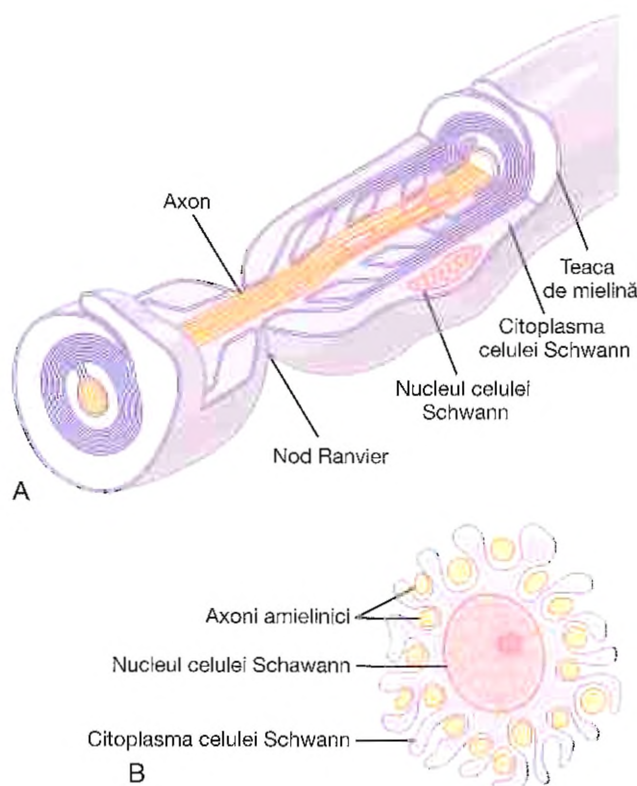


Figura 5-16. Celulele Schwann au rol în izolarea fibrelor nervoase. **A,** Dispunerea membranei unei celule Schwann în jurul unui axon cu diametru mare, astfel încât formează teaca de mielină a fibrei nervoase mielinizate. **B,** Dispunerea parțială a membranei și citoplasmei unei celule Schwann în jurul a numeroase fibre nervoase amielinice (secțiune transversală). *(A, Modificat după Leeson R: Histology. Philadelphia: WB Saunders, 1979.)*

CARACTERISTICI SPECIALE ALE TRANSMITERII SEMNALULUI PRIN NERVI

Fibrele nervoase mielinizate și amielinice. În **Figura 5-15** este prezentată o secțiune transversală a unui nerv de dimensiuni reduse, observându-se că partea cea mai mare este constituită din fibre nervoase mari. Totuși, o examinare mai atentă a imaginii relevă numeroase fibre foarte mici dispuse printre fibrele mari. Fibrele mari sunt *mielinizate*, iar cele mici sunt *amielinice*. În medie, un trunchi nervos conține de două ori mai multe fibre amielinice decât fibre mielinizate.

În **Figura 5-16** este prezentată o fibră nervoasă mielinizată tipică. Centrul fibrei este reprezentat de *axon*, iar membrana axonului este elementul care conduce potențialul de acțiune. Axonul conține *axoplasmă*, un lichid intracelular vâscos. Axonul este înfășurat de o *teacă de mielină* care deseori este mult mai groasă decât axonul. La intervale de aproximativ 1-3 milimetri de-a lungul tecii de mielină se găsesc *noduri Ranvier*.

Teaca de mielină este produsă în jurul axonului de către celulele Schwann, astfel: inițial, membrana unei celule Schwann se înfășoară în jurul axonului de mai multe ori, ceea ce conduce la apariția unor straturi multiple de membrană celulară conținând o substanță lipidică numită *sfingomielină*. Această substanță este un izolator electric excelent, care scade fluxul ionic prin membrană de aproximativ 5000 de ori. La joncțiunea dintre două celule Schwann succesive de-a lungul axonului rămâne o zonă mică neizolată, având lățimea cuprinsă între 2 și 3 micrometri, la nivelul căreia ionii se pot deplasa cu ușurință prin membrana axonului între lichidele extracelular și intracelular. Această zonă este denumită *nod Ranvier*.

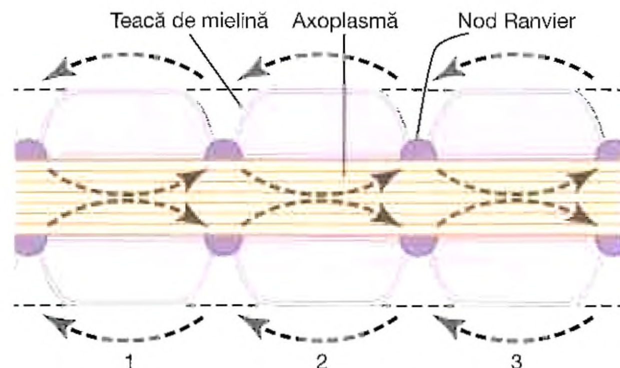


Figura 5-17. Conducerea saltatorie de-a lungul unui axon mielinizat. Fluxul curentului electric de la un nod la altul este reprezentat prin săgeți.

Conducerea "saltatorie", din nod în nod, la nivelul fibrelor nervoase mielinizate. Chiar dacă la nivelul tecii de mielină a fibrelor nervoase mielinizate fluxul ionic este practic absent, ionii se pot deplasa cu ușurință la nivelul nodurilor Ranvier. Așadar, potențialele de acțiune se produc *numai la nivelul nodurilor*. Această modalitate de conducere a potențialelor de acțiune de la un nod la altul, ilustrată în **Figura 5-17**, poartă denumirea de *conducere saltatorie*. Altfel spus, curentul electric se deplasează prin lichidul extracelular precum și prin axoplasma din interiorul axonului de la un nod la altul, excitând unul după altul nodurile succesive. Astfel, impulsul nervos sare de-a lungul fibrei, ceea ce a determinat denumirea de conducere "saltatorie".

Conducerea saltatorie este importantă din două puncte de vedere. În primul rând, deoarece procesul de depolarizare se propagă de-a lungul axului fibrei nervoase prin salturi peste intervale lungi, acest mecanism crescând viteza de transmitere a impulsului nervos în fibrele mielinizate de până la 5-50 de ori. În al doilea rând, conducerea saltatorie ajută la conservarea energiei axonului, deoarece numai nodurile se depolarizează, determinând o pierdere de aproximativ 100 de ori mai redusă a ionilor decât în cazul în care nu ar exista teaca de mielină, astfel încât este necesară o activitate metabolică foarte redusă pentru restabilirea diferențelor transmembranare de concentrație pentru sodiu și potasiu după o salvă de impulsuri nervoase.

Izolarea excelentă asigurată de membrana mielinizată și reducerea de 50 de ori a capacitanței membranare permit de asemenea desfășurarea repolarizării cu un transfer foarte mic de ioni.

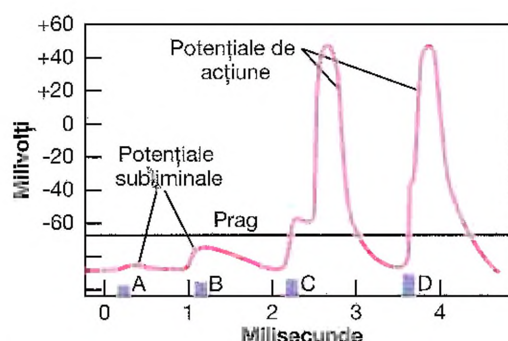


Figura 5-18. Generarea unui potențial de acțiune ca efect al unor stimuli cu voltaj crescător. Se observă formarea potențialelor subliminale acute atunci când stimulii au intensitate mai mică decât valoarea prag necesară pentru declanșarea unui potențial de acțiune.

Viteza de conducere în fibrele nervoase. Viteza de conducere în fibrele nervoase variază de la 0,25 m/sec la nivelul fibrelor amielinice foarte mici, până la 100 m/sec (mai mult decât lungimea unui stadion de fotbal parcursă într-o secundă) la nivelul fibrelor mielinizate cu diametru foarte mare.

EXCITAȚIA – DECLANȘAREA POTENȚIALULUI DE ACȚIUNE

Practic, orice factor care determină influxul ionilor de sodiu prin membrana celulară în cantități suficiente poate declanșa deschiderea automată autoîntreținută a canalelor de sodiu. Acest eveniment poate fi consecința stimulării *mecanice* a membranei celulare, a unor efecte *chimice* exercitate asupra membranei, sau a trecerii *curentului electric* prin membrană. Toate aceste mecanisme sunt utilizate în diferite regiuni ale corpului pentru declanșarea potențialelor de acțiune în celule nervoase sau musculare: presiunea mecanică pentru stimularea terminațiilor nervoase senzoriale tegumentare, neurotransmițătorii chimici pentru transmiterea semnalelor între neuronii de la nivel cerebral, și curentul electric pentru transmiterea semnalelor între celulele musculare succesive din miocard și intestin. Pentru a înțelege procesul de excitație, vor fi discutate principiile stimulării electrice.

Excitația unei fibre nervoase cu ajutorul unui electrod metalic încărcat negativ. Modalitatea obișnuită pentru stimularea unui nerv sau a unui mușchi în cadrul experimentelor de laborator este aplicarea unui curent electric pe suprafața nervului sau a mușchiului prin intermediul a doi microelectrozi, unul încărcat negativ, iar celălalt, pozitiv. În această situație, membrana excitabilă este stimulată la nivelul electrodului negativ.

Cauza acestui efect este următoarea: trebuie reamintit faptul că potențialul de acțiune este inițiat prin deschiderea canalelor de sodiu voltaj-dependente. În plus, aceste canale se deschid ca urmare a reducerii potențialului electric transmembranar de repaus – altfel spus, curentul negativ al electrodului reduce voltajul pe fața externă a membranei până la o valoare negativă apropiată de valoarea potențialului negativ din interiorul fibrei. În acest fel, diferența transmembranară de potențial scade, ceea ce permite deschiderea canalelor de sodiu și are loc apariția unui potențial de acțiune. În mod contrar, la nivelul electrodului pozitiv, introducerea de sarcini electrice pozitive pe fața externă a membranei fibrei nervoase determină creșterea diferenței transmembranare de potențial în locul scăderii. Astfel apare o stare de hiperpolarizare, care determină reducerea excitabilității fibrei în locul inducerii unui potențial de acțiune.

Pragul de excitabilitate și "potențialele locale acute". Un stimul electric negativ de intensitate scăzută poate să nu fie capabil de stimularea unei fibre nervoase. Totuși, atunci când intensitatea stimulului este crescută treptat, la un moment dat se produce excitarea fibrei. În **Figura 5-18** sunt prezentate efectele aplicării de stimuli succesivi cu intensitate crescătoare progresiv. Un stimul foarte slab (punctul A) determină modificarea potențialului transmembranar de la -90 la -85 milivolți, însă această modificare nu este suficientă pentru declanșarea procesului autoîntreținut care stă la baza potențialului de acțiune. În punctul B, stimulul este mai puternic, însă nici în acest caz nu are o intensitate suficientă. Totuși, în ambele cazuri, stimulul modifică local potențialul membranar pe o durată de 1 milisecundă sau mai mult. Aceste variații locale ale potențialului transmembranar sunt denumite *potențiale locale acute*, iar atunci când acestea nu reușesc să declanșeze un potențial de acțiune sunt denumite *potențiale acute subliminale*.

În punctul C din **Figura 5-18**, stimulul are o intensitate și mai mare. De data aceasta potențialul local atinge valoarea limită inferioară necesară pentru declanșarea potențialului de acțiune, numită *valoare prag*, eveniment care se produce după o scurtă "perioadă de latență". În punctul D, stimulul este mai puternic, potențialul acut este de asemenea mai puternic, astfel încât potențialul de acțiune apare după o perioadă de latență mai mică.

În concluzie, din această figură se poate observa faptul că un stimul cu intensitate foarte mică determină o variație a potențialului transmembranar local, însă intensitatea potențialului local trebuie să crească până la o valoare prag pentru a putea declanșa un potențial de acțiune.

"PERIOADA REFRACTARĂ" DUPĂ UN POTENȚIAL DE ACȚIUNE, ÎN TIMPUL CĂREIA NU SE POATE OBȚINE NICIUN RĂSPUNS LA STIMULARE

La nivelul unei fibre nervoase excitabile nu se mai poate produce un nou potențial de acțiune cât timp membrana este încă depolarizată în urma potențialului de acțiune precedent. Explicația constă în faptul că la scurt timp după inițierea potențialului de acțiune, canalele de sodiu (sau de calciu, sau ambele tipuri) se inactivează, astfel încât indiferent de intensitatea stimulului aplicat canalelor în acest moment, barierele lor de inactivare nu se pot deschide. Singura condiție pentru redeschiderea canalelor este ca potențialul de membrană să revină la valoarea de repaus sau în apropierea acesteia. Apoi, după o altă fracțiune de secundă, barierele de

inactivare ale canalelor se deschid și un nou potențial de acțiune va putea fi inițiat.

Perioada pe parcursul căreia nu poate fi declanșat un al doilea potențial de acțiune, nici chiar în prezența unui stimul puternic, este denumită *perioadă refractară absolută*. Această perioadă durează în cazul fibrelor mielinizate mari aproximativ 1/2500 secunde. De aceea, o astfel de fibră poate transmite un număr maxim de aproximativ 2500 de impulsuri în fiecare secundă.

Inhibarea excitabilității – "stabilizatorii de membrană" și anestezicele locale

În opoziție cu factorii care cresc excitabilitatea nervoasă, alți factori, denumiți *factori stabilizatori ai membranei*, pot *reduce excitabilitatea*. De exemplu, *o concentrație extracelulară crescută a ionilor de calciu* reduce permeabilitatea membranară pentru ionii de sodiu, cu reducerea simultană a excitabilității. De aceea se consideră că ionii de calciu au "efect stabilizator".

Anestezicele locale. Printre cei mai importanți agenți stabilizatori de membrană se numără diverse substanțe utilizate ca anestezice locale, precum *procaina* și *tetracaina*. Majoritatea lor acționează direct asupra barierelor de activare ale canalelor de sodiu și fac mult mai dificilă deschiderea acestora, reducând în acest fel excitabilitatea membranară. Atunci când excitabilitatea a scăzut la valori atât de mici încât raportul dintre *valoarea potențialului de acțiune* și *pragul excitabilității* (denumit "factorul de siguranță") a scăzut sub valoarea 1, impulsurile nervoase nu mai sunt transmise de-a lungul nervilor aflați sub anestezie.

Bibliografie

Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al: Molecular Biology of the Cell, 5th ed. New York: Garland Science, 2008.

Bean BP: The action potential in mammalian central neurons. Nat Rev Neurosci 8:451, 2007.

Biel M, Wahl-Schott C, Michalakis S, Zong X: Hyperpolarization-activated cation channels: from genes to function. Physiol Rev 89:847, 2009.

Blaesse P, Airaksinen MS, Rivera C, Kaila K: Cation-chloride cotransporters and neuronal function. Neuron 61:820, 2009.

Dai S, Hall DD, Hell JW: Supramolecular assemblies and localized regulation of voltage-gated ion channels. Physiol Rev 89:411, 2009.

Debanne D, Campanac E, Bialowas A, et al: Axon physiology. Physiol Rev 91:555, 2011.

Delmas P, Hao J, Rodat-Despoix L: Molecular mechanisms of mechanotransduction in mammalian sensory neurons. Nat Rev Neurosci 12:139, 2011.

Dib-Hajj SD, Yang Y, Black JA, Waxman SG: The Na(V)1.7 sodium channel: from molecule to man. Nat Rev Neurosci 14:49, 2013.

Hodgkin AL, Huxley AF: Quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. J Physiol (Lond) 117:500, 1952.

Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM: Principles of Neural Science, 5th ed. New York: McGraw-Hill, 2012.

Kleber AG, Rudy Y: Basic mechanisms of cardiac impulse propagation and associated arrhythmias. Physiol Rev 84:431, 2004.

Luján R, Maylie J, Adelman JP: New sites of action for GIRK and SK channels. Nat Rev Neurosci 10:475, 2009.

Mangoni ME, Nargeot J: Genesis and regulation of the heart automaticity. Physiol Rev 88:919, 2008.

Perez-Reyes E: Molecular physiology of low-voltage-activated T-type calcium channels. Physiol Rev 83:117, 2003.

Poliak S, Peles E: The local differentiation of myelinated axons at nodes of Ranvier. Nat Rev Neurosci 12:968, 2003.

Rasband MN: The axon initial segment and the maintenance of neuronal polarity. Nat Rev Neurosci 11:552, 2010.

Ross WN: Understanding calcium waves and sparks in central neurons. Nat Rev Neurosci 13:157, 2012.

Schafer DP, Rasband MN: Glial regulation of the axonal membrane at nodes of Ranvier. Curr Opin Neurobiol 16:508, 2006.

Vacher H, Mohapatra DP, Trimmer JS: Localization and targeting of voltage-dependent ion channels in mammalian central neurons. Physiol Rev 88:1407, 2008.



Contracția mușchiului scheletic

Aproximativ 40% din masa corporală este reprezentată de mușchii scheletici și probabil încă 10% este reprezentată de mușchii netezi și de mușchiul cardiac. Unele dintre principiile de bază ale contracției se aplică tuturor acestor tipuri musculare. În acest capitol este prezentată în special funcția musculaturii scheletice; funcțiile specializate ale mușchiului neted sunt discutate în Capitolul 8, iar funcția miocardului este detaliată în Capitolul 9.

ANATOMIA ȘI FIZIOLOGIA MUȘCHIULUI SCHELETIC

FIBRA MUSCULARĂ SCHELETICĂ

Figura 6-1 prezintă organizarea mușchilor scheletici, ilustrându-se faptul că aceștia sunt alcătuiți din numeroase fibre cu diametrul cuprins între 10 și 80 microni. Fiecare dintre aceste fibre este alcătuită la rândul ei din subunități succesive din ce în ce mai mici, prezentate de asemenea în **Figura 6-1** și descrise în paragrafele următoare.

În majoritatea mușchilor scheletici, fiecare fibră musculară se întinde pe întreaga lungime a mușchiului. Cu excepția a aproximativ 2% dintre ele, fiecare fibră este inervată de obicei de o singură terminație nervoasă, localizată în apropierea porțiunii centrale a fibrei.

Sarcolema este membrana subțire care înconjoară fibra musculară. Sarcolema este alcătuită dintr-o membrană celulară propriu-zisă (denumită *membrană plasmatică*) și dintr-un înveliș extern, reprezentat de un strat fin de material polizaharidic care conține numeroase filamente subțiri de colagen. La fiecare capăt al fibrei musculare, stratul de la suprafața sarcolemei fuzionează cu o fibră tendinoasă. La rândul lor, fibrele tendinoase sunt organizate în fascicule pentru a forma tendoanele musculare, care se inseră pe oase.

Miofibrilele sunt compuse din filamente de actină și miozină. Fiecare fibră musculară conține de la câteva sute până la câteva mii de *miofibrile*, așa cum este ilustrat în secțiunea transversală din **Figura 6-1C**. Fiecare miofibrilă (**Figura 6-1D** și **E**) este alcătuită din aproximativ 1500 de *filamente de miozină* și 3000 de *filamente de actină* adiacente, acestea fiind molecule proteice mari, polimerizate, responsabile pentru contracția musculară propriu-zisă. Filamentele pot fi observate pe secțiune longitudinală în imaginea obținută prin microscopie electronică din **Figura 6-2** și sunt reprezentate schematic în **Figura 6-1**, de la **E** la **L**. Filamentele groase din diagramă reprezintă *miozina*, iar filamentele subțiri – *actina*.

În **Figura 6-1E** se remarcă faptul că filamentele de actină și miozină se întrepătrund parțial, astfel încât miofibrilele prezintă benzi luminoase care se întrepătrund cu benzile întunecate, așa cum este ilustrat în **Figura 6-2**. Benzile luminoase conțin numai filamente de actină și sunt numite *benzi I* datorită faptului că sunt *izotrope* în lumina polarizată. Benzile întunecate conțin filamente de miozină, precum și capetele filamentelor de actină în zona de suprapunere a acestora cu miozina, fiind denumite *benzi A* datorită faptului că sunt *anizotrope* în lumina polarizată. În **Figura 6-1E** și **L** se remarcă mici proiecții situate pe părțile laterale ale filamentelor de miozină. Acestea sunt denumite *punți transversale*. Interacțiunea dintre punțile transversale și filamentele de actină reprezintă elementul responsabil de contracție.

În **Figura 6-1E** se observă de asemenea că porțiunile terminale ale filamentelor de actină sunt atașate la o structură numită *disc Z*. De la nivelul acestui disc, filamentele de actină se extind în ambele direcții pentru a se întrepătrunde cu filamentele de miozină. Discul Z, alcătuit din proteine filamentoase diferite de filamentele de actină și miozină, este dispus transversal în miofibrilă și totodată se extinde și între miofibrile, conectând astfel miofibrilele una cu alta în întreaga fibră musculară. De aceea, fibra musculară în ansamblu prezintă benzi luminoase și întunecate, similar miofibrilelor individuale. Aceste benzi conferă mușchilor scheletici și mușchiului cardiac aspectul striat caracteristic.

Porțiunea miofibrilei (sau a întregii fibre musculare) situată între două discuri Z succesive este denumită *sarcomer*. Atunci când fibra musculară se contractă așa cum este prezentat în partea de jos a **Figurii 6-5**, lungimea sarcomerului este de aproximativ 2 microni. La această dimensiune, filamentele de actină se suprapun complet cu filamentele de miozină, iar vârfurile filamentelor de actină încep să se suprapună între ele. Se va vedea ulterior că, la această dimensiune, mușchiul este capabil de a genera cea mai mare forță de contracție.

Moleculele filamentoase de titină mențin dispunerea filamentelor de actină și miozină. Dispunerea alăturată a filamentelor de miozină și actină este menținută datorită existenței unui număr mare de molecule filamentoase ale unei proteine numită *titină* (**Figura 6-3**). Fiecare moleculă de titină

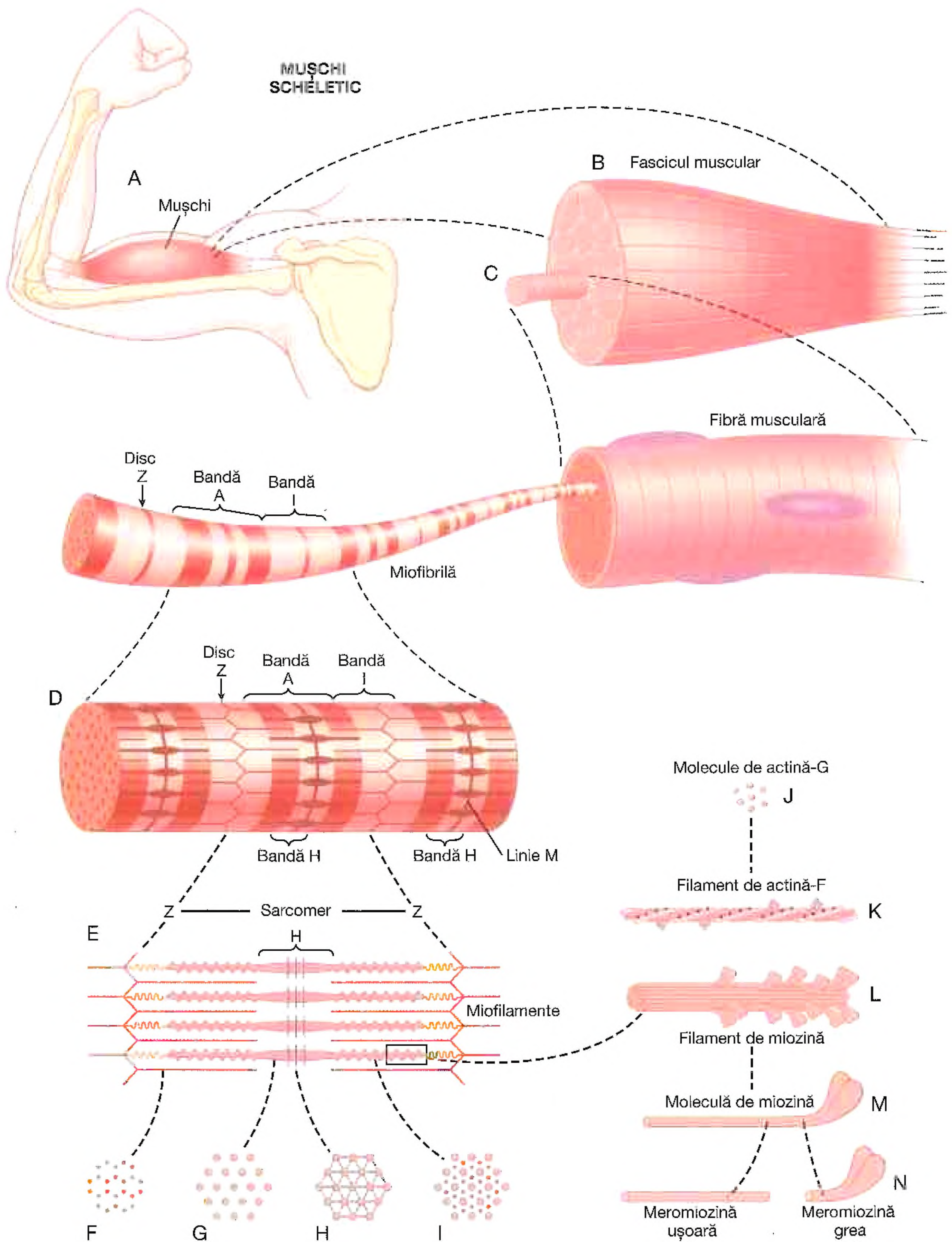


Figura 6-1. Organizarea mușchiului scheletic, de la nivel macroscopic până la nivel molecular. *F, G, H* și *I* reprezintă secțiuni transversale la nivelurile indicate.

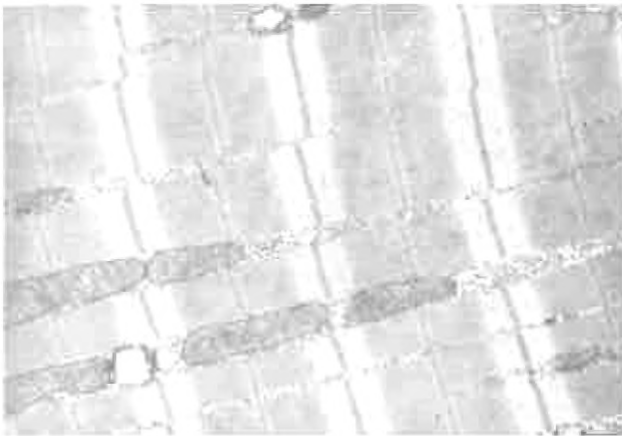


Figura 6-2. În imaginea de microscopie electronică se observă în detaliu organizarea filamentelor de actină și de miozină. De remarcat mitocondriile dispuse printre miofibrile. *(Din Fawcett DW: The Cell. Philadelphia: WB Saunders, 1981.)*

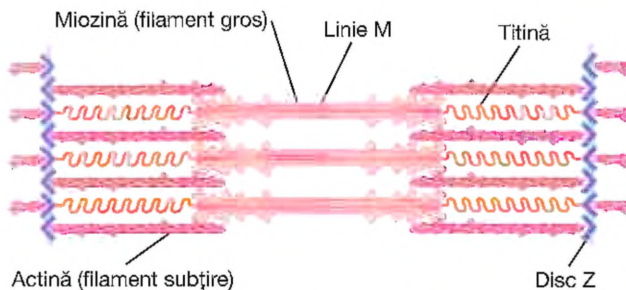


Figura 6-3. Organizarea proteinelor la nivelul unui sarcomer. Fiecare moleculă de titină se întinde între *discul Z* și *linia M*. O parte din molecula de titină este strâns legată de filamentul gros de miozină, iar cealaltă parte este elastică și își modifică lungimea în timp ce sarcomerul se contractă sau se relaxează.

are o greutate moleculară de aproximativ 3 milioane de daltoni, ceea ce înseamnă că este una dintre cele mai mari proteine din organism. De asemenea, datorită faptului că este filamentoasă, este foarte *elastică*. Moleculele elastice de titină acționează ca un cadru care asigură dispunerea adecvată a filamentelor de miozină și actină necesară pentru funcționarea aparatului contractil al sarcomerului. Unul dintre capetele moleculei de titină este elastic și este atașat la discul Z, acționând ca un resort și modificându-și lungimea atunci când sarcomerul se contractă sau se relaxează. Cealaltă parte a moleculei de titină realizează conexiunea cu filamentul gros de miozină. Se pare că moleculele de titină acționează ca matriță pentru formarea inițială a unor porțiuni din filamentele contractile ale sarcomerului, în special a filamentelor de miozină.

Sarcoplasma este lichidul intracelular dintre miofibrile. Numeroasele miofibrile ale fiecărei fibre musculare sunt dispuse una lângă alta în interiorul fibrei. Spațiile dintre miofibrile sunt ocupate cu un lichid intracelular numit *sarcoplasmă*, conținând cantități mari de potasiu, magneziu, fosfat și multiple enzime. Există, de asemenea, un număr foarte mare de *mitocondrii* dispuse în paralel cu miofibrilele. Acestea furnizează miofibrilelor contractile cantități mari de energie sub formă de adenozin trifosfat (ATP), care este sintetizat la nivelul lor.

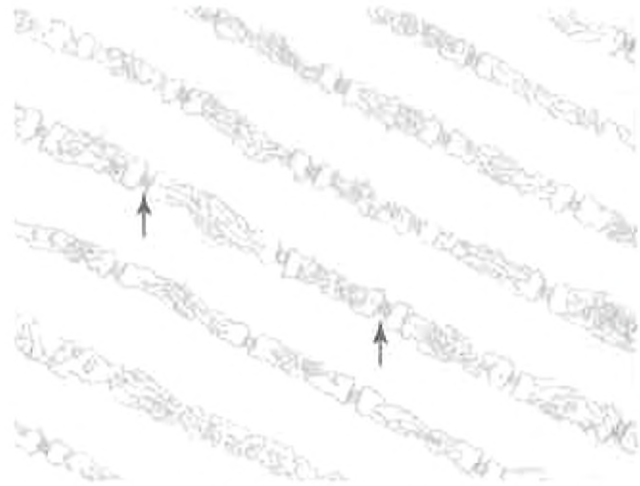


Figura 6-4. Reticulul sarcoplasmic, prezent în spațiile extracelulare dintre miofibrile, se poate vedea sub forma unui sistem longitudinal paralel cu miofibrilele. Sunt de asemenea prezentați și tubulii T (*săgețile*), în secțiune transversală, care asigură legătura cu exteriorul membranei fibrei musculare și care au un rol important în conducerea impulsului electric spre centrul fibrei musculare. *(Din Fawcett DW: The Cell. Philadelphia: WB Saunders, 1981.)*

Reticulul sarcoplasmic este reticulul endoplasmic specializat de la nivelul musculaturii scheletice. În sarcoplasma din jurul miofibrilelor fiecărei fibre musculare se află un reticul extins (**Figura 6-4**) denumit *reticul sarcoplasmic*. Acest reticul are o organizare specială cu rol extrem de important în controlul depozitării, eliberării și recaptării calciului și în reglarea contracției musculare, după cum este discutat în Capitolul 7. Fibrele musculare cu viteză de contracție mare prezintă un reticul sarcoplasmic extrem de bine dezvoltat.

MECANISMUL GENERAL AL CONTRACȚIEI MUSCULARE

Inițierea și efectuarea contracției musculare prezintă următoarele etape secvențiale:

1. Potențialul de acțiune se deplasează de-a lungul nervului motor către terminațiile sale de la nivelul fibrelor musculare.
2. La nivelul fiecărei terminații nervoase este eliberată o cantitate mică dintr-o substanță cu rol de neurotransmițător numită *acetilcolină*.
3. Acetilcolina acționează local asupra unei zone a membranei fibrei musculare pentru a deschide numeroase canale cationice "reglate de acetilcolină" de natură proteică dispuse la nivelul membranei.
4. Deschiderea acestor canale permite difuziunea unor cantități mari de ioni de sodiu spre interiorul fibrei musculare. Astfel se generează o depolarizare locală care determină deschiderea canalelor de sodiu voltaj-dependente, conducând la inițierea potențialului de acțiune membranar.

5. Propagarea potențialului de acțiune de-a lungul membranei fibrei musculare se realizează în același mod ca propagarea potențialelor de acțiune de-a lungul fibrelor nervoase.
6. Se produce depolarizarea membranei musculare, și o mare parte a curentului generat este condus prin centrul fibrei musculare. La acest nivel determină eliberarea unor cantități mari de ioni de calciu din depozitele din reticulul sarcoplasmic.
7. Ionii de calciu inițiază interacțiunea dintre filamentele de actină și miozină, care glisează între ele; acest eveniment definește procesul contractil.
8. După o fracțiune de secundă, ionii de calciu sunt pompați înapoi în reticulul sarcoplasmic de către o pompă membranară de Ca^{2+} și rămân stocați la acest nivel până când se formează un nou potențial de acțiune; îndepărtarea ionilor de calciu de la nivelul miofibrilelor determină încetarea contracției musculare.

În continuare va fi descris mecanismul molecular aflat la baza contracției musculare.

MECANISMUL MOLECULAR AL CONTRACȚIEI MUSCULARE

Contracția musculară se bazează pe un mecanism de glisare a filamentelor. În **Figura 6-5** este ilustrat mecanismul de bază al contracției musculare. Este prezentată faza de relaxare a sarcomerului (în partea superioară) și faza de contracție (în partea inferioară). În faza de relaxare, capetele filamentelor de actină care se întind între două discuri Z succesive se suprapun în mică măsură. În schimb, în faza de contracție, filamentele de actină au pătruns printre filamentele de miozină, astfel încât capetele lor se suprapun la maximum. De asemenea, discurile Z au fost deplasate de către filamentele de actină până la capetele filamentelor de miozină. Astfel, contracția musculară se produce prin *glisarea filamentelor*.

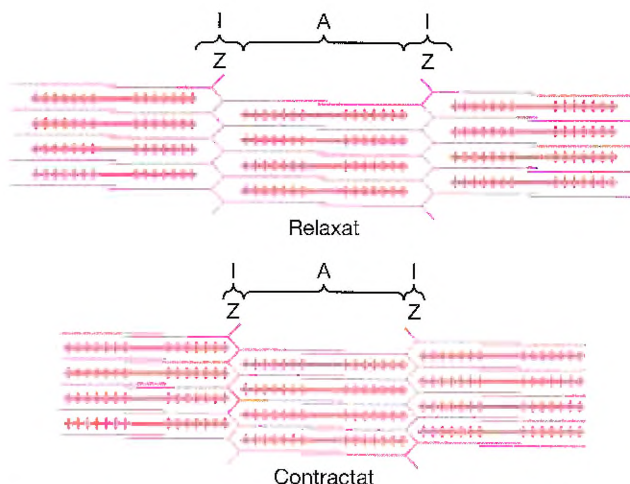


Figura 6-5. O miofibrilă prezentată în stare de relaxare și în stare de contracție, observându-se (în partea *superioară*) glisarea filamentelor de actină (de culoare *roz*) în spațiile dintre filamentele de miozină (de culoare *roșie*) și (în partea *inferioară*) apropierea membranelor Z.

Care sunt factorii ce determină glisarea filamentelor de actină printre filamentele de miozină? Factorii responsabili sunt forțele generate în urma interacțiunii dintre punțile transversale cu originea la nivelul filamentelor de miozină și filamentele de actină. În condiții de repaus, aceste forțe sunt inactive, însă atunci când un potențial de acțiune se propagă de-a lungul fibrei musculare, acesta determină eliberarea din reticulul sarcoplasmic a unor cantități mari de ioni de calciu care înconjoară rapid miofibrilele. La rândul lor, ionii de calciu activează interacțiunea dintre filamentele de miozină și de actină, cu debutul consecutiv al contracției. Însă derularea procesului contractil necesită energie. Aceasta provine din scindarea legăturilor macroergice din moleculele de ATP, care sunt degradate la adenozin difosfat (ADP), reacție însoțită de eliberarea unei cantități mari de energie. În următoarele subcapitole sunt prezentate detaliile acestor procese moleculare ale contracției musculare.

CARACTERISTICILE MOLECULARE ALE FILAMENTELOR CONTRACTILE

Filamentele de miozină sunt alcătuite din numeroase molecule de miozină. Fiecare moleculă de miozină (a cărei structură este prezentată în **Figura 6-6A**) are o greutate moleculară de aproximativ 480.000 de daltoni. În **Figura 6-6B** este ilustrată organizarea mai multor molecule pentru a forma un filament de miozină, precum și interacțiunea laterală a acestui filament cu capetele a două filamente de actină.

Molecula de miozină (vezi **Figura 6-6A**) este formată din șase lanțuri polipeptidice – două *lanțuri grele*, fiecare cu o greutate moleculară de aproximativ 200.000 de daltoni și patru *lanțuri ușoare*, fiecare având o greutate moleculară de aproximativ 20.000 de daltoni. Cele două lanțuri grele sunt înfășurate unul în jurul celuilalt, formând un dublu-helix,

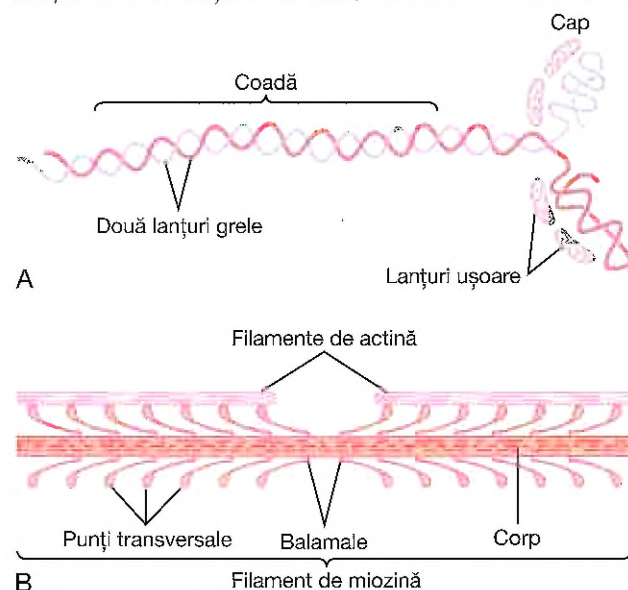


Figura 6-6. A, Moleculă de miozină. **B,** Gruparea mai multor molecule de miozină pentru a alcătui un filament de miozină. Sunt de asemenea prezentate mii de *punți transversale* de miozină și interacțiunile dintre capetele acestora și filamentele de actină adiacente.

această porțiune fiind denumită *coada* moleculei de miozină. Un capăt al fiecărui lanț se pliază bilateral, formând o structură globulară polipeptidică numită *capul* miozinei. Astfel, există două capete libere la fiecare capăt al dublului-helix al moleculei de miozină. Cele patru lanțuri ușoare, câte două pentru fiecare cap, fac și ele parte din structura capului miozinic. Aceste lanțuri ușoare ajută la controlul funcționării capului moleculei de miozină în timpul contracției musculare.

Filamentul de miozină este alcătuit din 200 sau mai multe molecule individuale de miozină. Porțiunea centrală a unui astfel de filament este prezentată în **Figura 6-6B**, în care se observă cozile moleculelor de miozină aglomerate pentru a forma corpul filamentului, în timp ce numeroase capete ale moleculelor sunt dispuse în jurul corpului. De asemenea, o parte a corpului fiecărei molecule de miozină este dispusă lateral împreună cu capul, formând astfel un *braț* care extinde capul la distanță de corp, așa cum este prezentat în figură. Brațele împreună cu capetele corespunzătoare sunt denumite *punți transversale*. Fiecare punte transversală este flexibilă în două puncte numite *balamale* – unul situat în regiunea în care brațul se desprinde de corpul filamentului de miozină și altul situat în regiunea în care capul se atașează la braț. Brațele flexibile permit capetelor fie să se extindă mult către exteriorul corpului filamentului de miozină, fie să fie aduse în apropierea acestuia. Capetele sunt implicate la rândul lor în realizarea contracției, așa cum va fi prezentat în subcapitolele următoare.

Lungimea totală a fiecărui filament de miozină este uniformă – de aproximativ 1,6 microni. Trebuie menționat că în centrul filamentului de miozină nu există punți transversale pe o distanță de aproximativ 0,2 microni, deoarece brațele flexibile se îndepărtează de centru.

Pentru a avea o imagine cât mai completă asupra acestui subiect, trebuie înțeles că filamentul de miozină este spiralat astfel încât fiecare pereche succesivă de punți transversale este decalată spațial de perechea anterioară cu 120 grade. Datorită acestui fapt, punțile transversale se extind în toate direcțiile în jurul filamentului.

Activitatea ATP-azică a capului miozinei. O altă caracteristică a capului miozinei, esențială pentru contracția musculară, este funcția de *enzimă ATP-azică* a acestuia. Așa cum va fi explicat ulterior, această proprietate permite capului să scindeze ATP-ul și să utilizeze energia provenită din legăturile fosfat-macroergice pentru susținerea energetică a contracției.

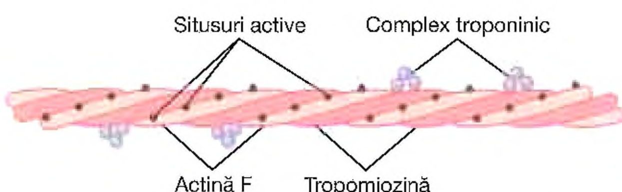


Figura 6-7. Filamentul de actină, format din două catene elicoidale reprezentate de moleculele de *actină F* și două catene reprezentate de moleculele de *tropomiozină*, dispuse în șanțurile dintre catenele de actină. La un capăt al fiecărei molecule de tropomiozină se află un complex *troponinic* care inițiază contracția musculară.

Filamentele de actină sunt compuse din actină, miozină și tropomiozină. Structura de rezistență a filamentului de actină este reprezentată de o *moleculă proteică* bicatenară *de actină F*, reprezentată în **Figura 6-7** prin cele două catene de culoare deschisă. Cele două catene sunt răsucite înt-un helix în aceeași manieră întâlnită în cazul moleculei de miozină.

O catenă a helixului dublu de actină F este alcătuită din *molecule* polimerizate *de actină G*, fiecare având o greutate moleculară de aproximativ 42.000 de daltoni. La fiecare moleculă de actină G este atașată o moleculă de ADP. Se consideră că aceste molecule de ADP reprezintă situsurile active ale filamentelor de actină cu care punțile transversale miozinice interacționează pentru realizarea contracției musculare. Situsurile active ale celor două catene ale actinei F care formează dublul-helix sunt dispuse decalat în filamentul de actină, la distanțe egale, de aproximativ 2,7 nanometri.

Fiecare filament de actină are lungimea de aproximativ 1 micron. Bazele filamentelor de actină sunt inserate puternic la nivelul discurilor Z, iar capetele filamentelor proemină în ambele direcții și sunt dispuse în spațiile dintre moleculele de miozină, așa cum este indicat în **Figura 6-5**.

Moleculele de tropomiozină. Filamentul de actină conține și o altă proteină, *tropomiozina*. Fiecare moleculă de tropomiozină are o greutate moleculară de 70.000 de daltoni și o lungime de 40 nanometri. Aceste molecule sunt dispuse spiralat pe părțile laterale ale helixului de actină F. În starea de repaus, moleculele de tropomiozină se află deasupra situsurilor active ale catenelor de actină, astfel încât nu există interacțiuni între filamentele de actină și miozină care să conducă la contracția musculară.

Troponina și rolul acesteia în contracția musculară. De-a lungul fețelor laterale ale moleculelor de tropomiozină sunt atașate intermitent molecule ale unei alte proteine, *troponina*. Aceste molecule sunt în realitate complexe formate din trei subunități proteice unite prin legături slabe, fiecare având un rol specific în controlul contracției musculare. Una dintre subunități (troponina I) are afinitate puternică pentru actină, alta (troponina T) are afinitate pentru tropomiozină, iar a treia (troponina C) – pentru ionii de calciu. Se consideră că acest complex determină atașarea tropomiozinei la actină. Afinitatea crescută a troponinei pentru ionii de calciu inițiază contracția musculară, după cum va fi explicat în următoarele paragrafe.

Interacțiunea dintre un filament de miozină, două filamente de actină și ionii de calciu cu rol în producerea contracției musculare

Inhibiția filamentului de actină de către complexul troponină-tropomiozină. Un filament pur de actină, în absența complexului troponină-tropomiozină (însă în prezența ionilor de magneziu și a ATP), se leagă instantaneu și foarte puternic de capetele moleculelor de miozină. Pe de altă parte, în cazul în care complexul troponină-tropomiozină este atașat

la nivelul filamentului de actină, legătura dintre miozină și actină nu se mai realizează. De aceea se consideră că situsurile active de la nivelul filamentului de actină din mușchiul relaxat sunt inhibate sau acoperite fizic de complexul troponină-tropomiozină. În consecință, la aceste situsuri nu se pot atașa capetele filamentelor de miozină în vederea producerii contracției. Înainte de a se produce contracția, efectul inhibitor al complexului troponină-tropomiozină trebuie să fie la rândul lui inhibat.

Activarea filamentului de actină realizată de ionii de calciu. În prezența unor cantități mari de ioni de calciu, efectul inhibitor al complexului troponină-tropomiozină asupra filamentelor de actină este la rândul său inhibat. Mecanismul nu este cunoscut, însă a fost enunțată o posibilă explicație: atunci când ionii de calciu se combină cu troponina C – a cărei moleculă poate lega până la patru ioni de calciu – complexul troponinic suferă probabil o modificare conformațională care deplasează molecula de tropomiozină în profunzimea șanțului dintre cele două catene de actină F. În urma acestei acțiuni, situsurile active ale actinei sunt "expuse" și pot interacționa cu punțile transversale miozinice, cu declanșarea consecutivă a contracției. Cu toate că acesta este un mecanism ipotetic, se accentuează ideea că relația normală dintre complexul troponină-tropomiozină și actină este alterată de ionii de calciu, determinând modificări care conduc la producerea contracției musculare.

Interacțiunea dintre filamentul de actină "activat" și punțile transversale miozinice – teoria contracției musculare "prin pășire". Imediat după activarea filamentului de actină de către ionii de calciu, capetele punților transversale ale filamentelor de miozină sunt atrase către situsurile active ale filamentelor de actină, determinând astfel producerea contracției. Cu toate că mecanismul exact prin care interacțiunea dintre punțile transversale miozinice și actină determină apariția contracției musculare este încă incomplet elucidat, există o ipoteză pentru explicarea contracției musculare, denumită teoria "pășirii" sau (teoria *"roții dințate"*), susținută de dovezi considerabile.

În **Figura 6-8** este prezentat acest mecanism ipotetic al contracției "prin pășire". Se observă capetele a două punți transversale care se atașează și se desprind la nivelul situsurilor active ale unui filament de actină. Atunci când un cap se atașează la un situs activ, se produc simultan modificări profunde ale forțelor intramoleculare dintre cap și brațul punții transversale. Noua dispunere a forțelor determină înclinarea capului către braț și tracțiunea simultană a filamentului de actină. Înclinarea capului este denumită *cursă de forță*. Apoi, imediat după înclinare, capul se desprinde automat de la nivelul situsului activ. Ulterior, capul revine în poziția extinsă. În această poziție se combină cu un alt situs activ al filamentului de actină, situat mai aproape de discul Z; apoi capul se înclină din nou și realizează o nouă cursă de forță, determinând deplasarea cu încă un pas a filamentului de actină. Astfel, capetele punților transversale se îndoaie înainte și înapoi și se deplasează pas cu pas de-a lungul filamentului de actină, trăgând capetele a două filamente succesive de actină spre centrul filamentului de miozină.

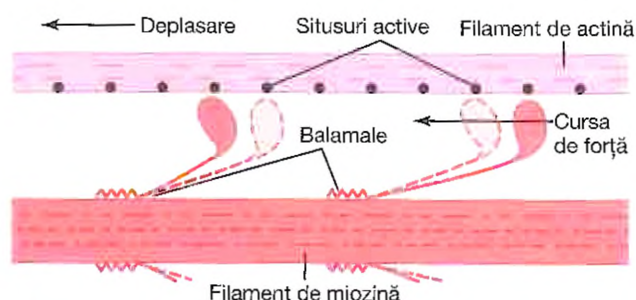


Figura 6-8. Mecanismul contracției musculare "prin pășire".

Se consideră că fiecare dintre punțile transversale funcționează independent de celelalte, atașându-se și trăgând filamentele de actină într-o manieră ciclică. De aceea, teoretic, cu cât este mai mare numărul punților transversale aflate în contact cu filamentul de actină la un moment dat, cu atât este mai mare forța de contracție.

ATP-ul ca sursă de energie pentru contracție – reacțiile chimice desfășurate în timpul mișcării capetelor de miozină. Atunci când un mușchi se contractă este efectuat lucru mecanic și se consumă energie. În timpul contracției sunt scindate mari cantități de ATP, cu formarea consecutivă de ADP; cu cât este mai mare lucrul mecanic efectuat de mușchi, cu atât este mai mare cantitatea de ATP scindată, fenomen ce poartă denumirea de *efect Fenn*. Se consideră că acest efect este rezultatul următoarei secvențe de evenimente:

1. Înainte de începerea contracției, capetele punților transversale miozinice leagă ATP. Activitatea ATP-azică a capului miozinei scindează imediat ATP-ul, însă produșii rezultați, ADP-ul și ionul fosfat, rămân atașați la nivelul capului. În această fază, conformația capului determină dispunerea sa perpendicular pe filamentul de actină, fără a fi atașat de acesta.
2. Atunci când complexul troponină-tropomiozină leagă ionii de calciu, situsurile active de la nivelul filamentului de actină sunt expuse, astfel încât capetele miozinice se leagă de acestea, așa cum este indicat în **Figura 6-8**.
3. Legătura dintre capul punții transversale și situsul activ al filamentului de actină determină o modificare conformațională a capului, cu înclinarea ulterioară a capului către brațul punții transversale. Este realizată astfel *cursa de forță* necesară pentru deplasarea filamentului de actină. Energia care activează cursa de forță este cea deja stocată, ca într-un resort comprimat, în modificarea conformațională produsă anterior la nivelul capului, atunci când molecula de ATP a fost scindată.
4. După înclinarea capului punții transversale, este permisă eliberarea ADP-ului și a ionului fosfat, anterior atașați la acest nivel. În locul de unde a fost eliberat ADP-ul se leagă o nouă moleculă de ATP, fapt ce determină detașarea capului miozinic de pe filamentul de actină.

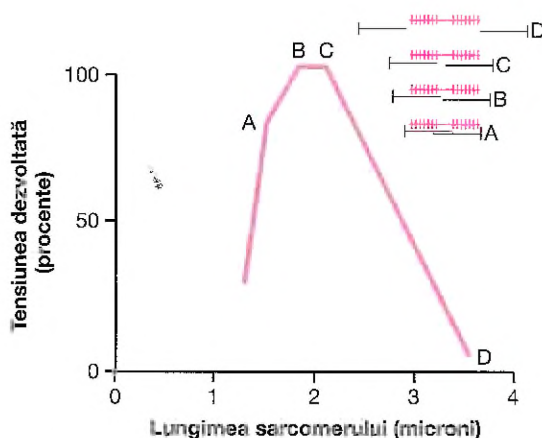


Figura 6-9. Diagrama lungime-tensiune pentru un singur sarcomer complet contractat, în care se observă că forța de contracție este maximă când lungimea sarcomerului este între 2 și 2,2 microni. În partea din dreapta-sus sunt ilustrate pozițiile relative ale filamentelor de actină și de miozină corespunzătoare diferitelor lungimi ale sarcomerului, de la punctul *A* la puncul *D*. *(Modificat după Gordon AM, Huxley AF, Julian FJ: The lenght-tension diagram of single vertebrate striated muscle fibers. J Physiol 171:28P, 1964.)*

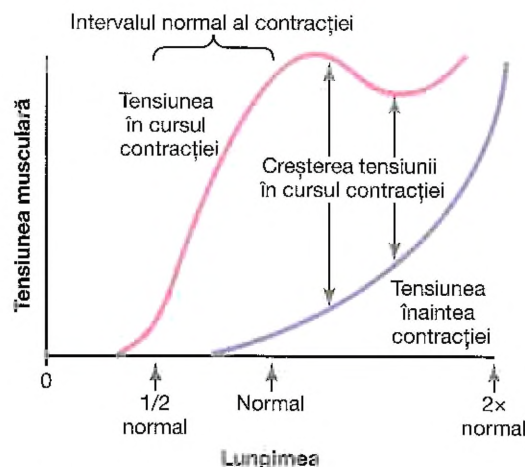


Figura 6-10. Relația dintre lungimea și tensiunea mușchiului, atât înainte de contracția musculară, cât și în timpul acesteia.

5. După detașarea capului de la nivelul actinei, noua moleculă de ATP este scindată și începe astfel un nou ciclu, care va conduce la o nouă cursă de forță. Altfel spus, energia readuce capul în poziție perpendiculară, pregătind începerea unui nou ciclu.
6. Atunci când capul ridicat în poziție perpendiculară (împreună cu energia stocată provenită din ATP) se leagă la un alt situs activ de la nivelul filamentului de actină, el revine la poziția inițială și realizează o nouă cursă de forță.

Astfel, procesul se desfășoară în mod repetat până când filamentele de actină apropie membrana Z de capetele filamentelor de miozină sau până când încărcarea mușchiului devine prea mare pentru a se mai putea realiza tracțiunea.

EFECTUL GRADULUI DE SUPRAPUNERE AL FILAMENTELOR DE ACTINĂ ȘI MIOZINĂ ASUPRA TENSIUNII GENERATE DE MUȘCHIUL CARE SE CONTRACTĂ

În **Figura 6-9** este prezentat efectul pe care îl au lungimea sarcomerului și gradul suprapunerii filamentelor de miozină și actină asupra tensiunii active dezvoltate de o fibră musculară care se contractă. În partea dreaptă sunt reprezentate gradele diferite de suprapunere între filamentele de miozină și actină corespunzătoare unor lungimi diferite ale sarcomerului. În punctul D al diagramei, filamentul de actină a fost complet împins la capătul filamentului de miozină, iar gradul de suprapunere actină-miozină este zero. În acest punct, tensiunea dezvoltată de mușchiul activat este nulă. Apoi, pe măsură ce sarcomerul se scurtează și filamentul de actină începe să se suprapună cu filamentul de miozină, tensiunea crește progresiv până când lungimea sarcomerului scade la aproximativ 2,2 microni. În acest punct, filamentul de actină se suprapune deja cu toate punțile transversale ale filamentului de miozină, însă nu a atins încă centrul filamentului. Dacă scurtarea continuă, sarcomerul menține aceeași tensiune până când se ajunge în situația de la punctul B, la o lungime a sarcomerului de aproximativ 2 microni. În acest punct, capetele celor două filamente de actină încep să se suprapună și între ele, în plus față de suprapunerea cu filamentele de miozină. Pe măsură ce lungimea sarcomerului scade de la 2 microni către aproximativ 1,65 microni, valoarea de la punctul A, forța de contracție scade rapid. În acest punct, cele două discuri Z ale sarcomerului ating capetele filamentului de miozină. Apoi, pe măsură ce se desfășoară contracția și lungimea sarcomerului este tot mai mică, capetele filamentelor de miozină se îndoaie și, așa cum este ilustrat în figură, forța contracției se apropie de zero, însă în această situație mușchiul este contractat și are lungimea cea mai mică.

Efectul lungimii mușchiului asupra forței de contracție la nivelul întregului mușchi. Curba din partea superioară din **Figura 6-10** este asemănătoare cu cea din Figura 6-9, însă descrie tensiunea întregului mușchi și nu tensiunea unei singure fibre musculare. Întregul mușchi conține o cantitate mare de țesut conjunctiv; în plus, sarcomerele din diferite regiuni ale mușchiului nu se contractă întotdeauna în aceeași măsură. Prin urmare, curba are dimensiuni relativ diferite de cele observate în cazul fibrei musculare individuale, însă prezintă aceeași formă generală ca și curba caracteristică *intervalului normal de contracție*, așa cum este ilustrat în **Figura 6-10**.

În **Figura 6-10** se observă faptul că atunci când mușchiul se găsește la lungimea normală *de repaus*, adică la o lungime a sarcomerelor de aproximativ 2 microni, acesta se contractă consecutiv activării cu forță aproape maximală. Totuși, *creșterea* tensiunii care apare în timpul contracției, denumită *tensiune activă*, scade pe măsură ce mușchiul este întins dincolo de lungime sa normală – adică atunci când lungimea sarcomerelor depășește 2,2 microni. Acest fenomen este ilustrat prin reducerea lungimii săgeții din figură pentru lungimi musculare mai mari decât cele normale.

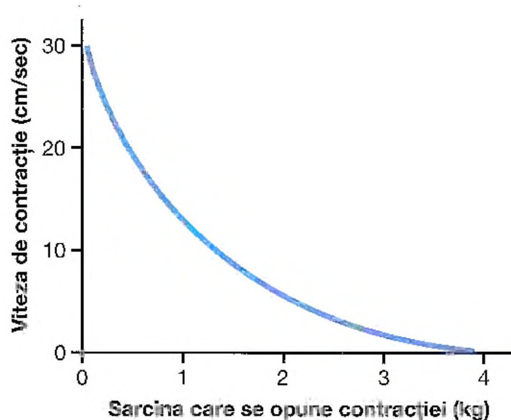


Figura 6-11. Relația dintre sarcină și viteza de contracție pentru un mușchi scheletic cu suprafață de secțiune transversală de 1 cm^2 și cu lungimea de 8 cm.

Relația între viteza de contracție și încărcarea musculară

Un mușchi scheletic se contractă extrem de rapid atunci când contracția nu se produce împotriva unei sarcini și ajunge la starea de contracție completă în aproximativ 0,1 secunde. Atunci când mușchiul se contractă împotriva unei sarcini, viteza contracției începe să scadă progresiv pe măsură ce sarcina crește, așa cum este ilustrat în **Figura 6-11**. Cu alte cuvinte, atunci când sarcina a fost crescută până la o valoare egală cu forța maximă pe care mușchiul respectiv o poate exercita, viteza contracției devine zero și nu se mai produce o contracție, cu toate că fibra musculară este activată.

Scăderea vitezei contracției odată cu creșterea sarcinii împotriva căreia se contractă mușchiul este cauzată de faptul că această sarcină reprezintă o forță care se opune forței contractile generate de contracția musculară. Ca urmare, forța netă disponibilă pentru producerea vitezei de scurtare a fibrei musculare este redusă corespunzător.

ASPECTELE ENERGETICE ALE CONTRACȚIEI MUSCULARE

LUCRUL MECANIC REALIZAT ÎN TIMPUL CONTRACȚIEI MUSCULARE

Atunci când un mușchi se contractă împotriva unei sarcini, acesta efectuează *lucru mecanic.* Efectuarea lucrului mecanic înseamnă că este transferată *energie* de la nivelul mușchiului către sarcina externă pentru a ridica un obiect la o înălțime mai mare sau pentru a învinge rezistența la deplasare.

În termeni matematici, lucrul mecanic este definit de următoarea ecuație:

$$W = L \times D$$

unde W este lucrul mecanic, L este încărcarea (sarcina) și D este distanța pe care sarcina a fost deplasată. Energia necesară pentru efectuarea lucrului mecanic este obținută în urma reacțiilor chimice care se derulează în miocite pe parcursul contracției musculare, așa cum este prezentat în subcapitolele următoare.

CELE TREI SURSE DE ENERGIE PENTRU CONTRACȚIA MUSCULARĂ

Cea mai mare parte din energia necesară pentru contracția musculară este utilizată pentru susținerea mecanismului de pășire, prin care punțile transverale tracționează filamentele de actină, însă mici cantități de enrgie sunt necesare și pentru (1) pomparea ionilor de calciu din sarcoplasmă în reticulul sarcoplasmic după terminarea contracției și (2) pomparea ionilor de sodiu și de potasiu prin membrana fibrei musculare pentru a menține echilibrul ionic adecvat propagării potențialelor de acțiune la nivelul fibrei musculare.

Concentrația ATP în fibra musculară, de aproximativ 4 milimoli, este suficientă pentru menținerea contracției complete timp de maximum 1-2 secunde. ATP-ul este scindat cu formarea de ADP și transferul simultan de energie de la molecula de ATP către sistemul contractil al fibrei musculare. Apoi, în următoarea fracțiune de secundă, așa cum este descris în Capitolul 2, ADP-ul este refosforilat pentru a forma o nouă moleculă de ATP, fapt care permite mușchiului să își continue contracția. Există trei surse de energie pentru realizarea procesului de refosforilare.

Prima sursă de energie utilizată pentru refacerea moleculelor de ATP este substanța numită *fosfocreatină*, care conține o legătură fosfat-macroergică asemănătoare cu legăturile din ATP. Această legătură conține mai multă energie liberă decât o legătură macroergică din ATP, așa cum va fi discutat mai pe larg în Capitolele 68 și 73. De aceea, fosfocreatina este scindată instantaneu, iar energia eliberată determină adăugarea unui nou ion fosfat la molecula de ADP pentru a reconstitui ATP-ul. Totuși, cantitatea totală de fosfocreatină din fibra musculară este foarte scăzută – de numai cinci ori mai mare decât cantitatea de ATP. Astfel, energia totală stocată în ATP și fosfocreatină este capabilă să susțină contracția musculară maximală timp de numai 5-8 secunde.

A doua sursă importantă de energie, utilizată pentru refacerea ATP-ului și a fosfocreatinei, este glicoliza *glicogenului* depozitat anterior în celulele musculare. Scindarea enzimatică rapidă a glicogenului la acid piruvic și acid lactic eliberează energie care este utilizată pentru transformarea ADP-ului în ATP; ATP-ul poate fi folosit apoi direct pentru susținerea contracției musculare sau poate servi la refacerea depozitelor de fosfocreatină.

Importanța glicolizei este dublă. În primul rând, reacțiile glicolitice pot avea loc și în absența oxigenului, astfel încât contracția musculară poate fi susținută timp de mai multe secunde și uneori poate depăși un minut, chiar și în condițiile în care aportul sangvin de oxigen nu este disponibil. În al doilea rând, rata formării ATP-ului în procesul de glicoliză este de 2,5 ori mai rapidă decât cea a formării ATP-ului în urma reacțiilor oxidative. Totuși, din cauza acumulării masive de produși finali ai glicolizei în celula musculară, acest mecanism își pierde capacitatea de a susține contracția musculară maximală după aproximativ 1 minut.

A treia și cea din urmă sursă de energie este *metabolismul oxidativ.* Mecanismul constă în combinarea oxigenului cu

produșii finali ai glicolizei și cu alți constituenți alimentari în scopul generării de ATP. *Mai mult de 95% din totalul energiei utilizate de mușchi pentru contracția musculară susținută pe termen lung rezultă din metabolismul oxidativ.* Constituenții alimentari implicați sunt carbohidrații, lipidele și proteinele. În cazul contracțiilor musculare maximale cu durată extrem de mare – de ordinul orelor – energia provine în cea mai mare măsură din lipide, însă pentru perioade cuprinse între 2 și 4 ore, aproape jumătate din cantitatea de energie poate proveni din carbohidrații depozitați.

Prezentarea în detaliu a mecanismelor acestor procese energetice este realizată în Capitolele 67-72. Mai mult, importanța diferitelor mecanisme de generare a energiei în timpul practicării diferitelor sporturi este discutată în Capitolul 84.

Eficiența contracției musculare. Eficiența unui motor este calculată ca fiind procentul din energia consumată care este convertit în lucru mecanic, iar nu în căldură. Procentul energiei consumate de mușchi (energia chimică provenită din elementele nutritive) care poate fi convertit în lucru mecanic, chiar și în cele mai bune condiții, este mai mic de 25%, restul energiei eliberându-se sub formă de căldură. Această eficiență redusă este consecința faptului că aproximativ jumătate din energia principiilor alimentare se pierde în timpul sintezei de ATP și, în plus, numai 40-45% din energia din ATP este convertită în lucru mecanic.

Eficiența maximă este atinsă numai atunci când mușchiul se contractă cu viteză moderată. Dacă mușchiul se contractă lent sau fără a produce mișcare (izometric), sunt eliberate cantități mici de *căldură de întreținere* în timpul contracției, chiar dacă lucrul mecanic efectuat este foarte mic sau chiar nul, scăzând astfel eficiența conversiei până aproape de zero. Invers, când contracția este prea rapidă, o mare parte din energie este utilizată pentru învingerea fricțiunii vâscoase intrinseci a mușchiului, conducând, de asemenea, la reducerea eficienței contracției. De obicei, eficiența maximă este atinsă atunci când viteza contracției este aproximativ 30% din viteza maximă.

CARACTERISTICILE CONTRACȚIEI MUSCULARE ÎN ANSAMBLU

Numeroase caracteristici ale contracției musculare pot fi demonstrate prin evocarea unei *contracții cu durată foarte scurtă (secusă)*. Aceasta poate fi obținută prin aplicarea de curent electric la nivelul nervului corespunzător unui mușchi, sau prin transmiterea unui stimul electric cu durată scurtă chiar prin mușchi, cu apariția consecutivă a unei contracții unice, bruște, care durează numai o fracțiune de secundă.

Contracțiile izometrice nu implică scurtarea mușchiului, în timp ce contracțiile izotonice implică scurtarea mușchiului cu menținerea constantă a tensiunii. Se spune despre o contracție musculară că este *izometrică* atunci când mușchiul nu se scurtează în timpul contracției și că este *izotonică* atunci când mușchiul se scurtează în timpul contracției, însă tensiunea rămâne constantă pe toată durata acesteia. Sistemele utilizate pentru înregistrarea acestor două tipuri de contracții sunt prezentate în **Figura 6-12**.

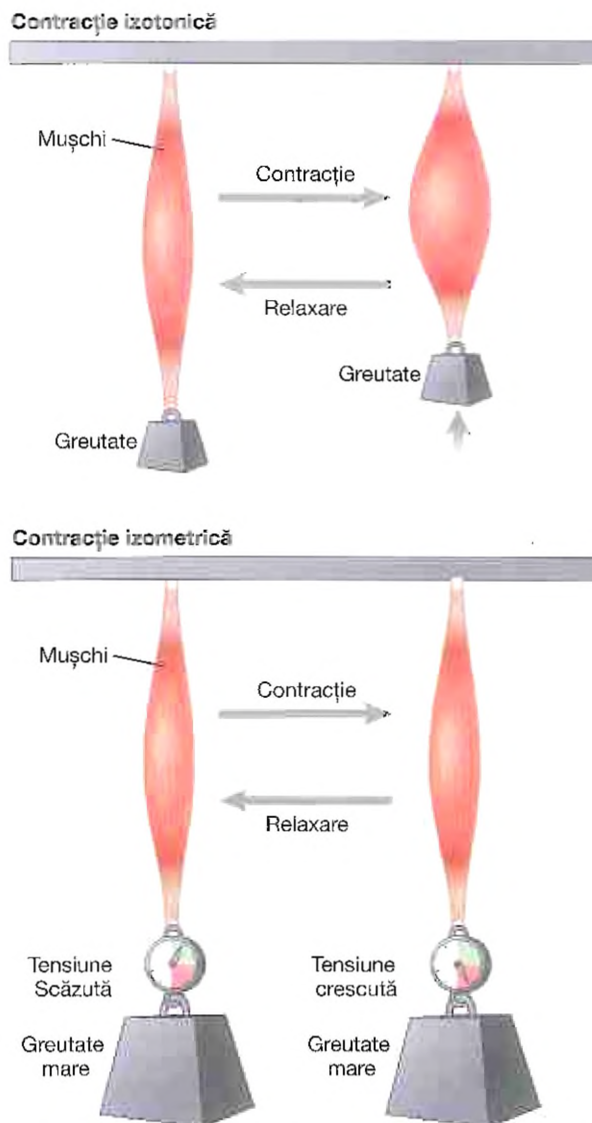


Figura 6-12. Sisteme pentru înregistrarea contracțiilor musculare izotonice și izometrice. Contracția izotonică are loc atunci când forța contracției musculare este mai mare decât greutatea, iar tensiunea în mușchi se menține constantă pe parcursul contracției; când mușchiul se contractă, se scurtează și ridică greutatea. Contracția izometrică are loc atunci când greutatea este mai mare decât forța contracției musculare; contracția musculară duce la creșterea tensiunii în mușchi, însă lungimea totală a mușchiului nu se modifică.

În cazul sistemului pentru măsurarea contracției izometrice, mușchiul se contractă împotriva unui dinamometru, fără reducerea lungimii musculare, așa cum este indicat în partea inferioară a **Figurii 6-12**. În cazul sistemului pentru măsurarea contracției izotonice, mușchiul se scurtează purtând o încărcătură fixă; această situație este ilustrată în partea superioară a figurii, unde este prezentat mușchiul care ridică o greutate. Caracteristicile contracției izotonice depind de încărcătura împotriva căreia se contractă mușchiul, precum și de inerția acestei încărcături. Totuși, sistemul pentru măsurarea contracției izometrice înregistrează strict modificările forței contracției musculare. De aceea, acest sistem este frecvent

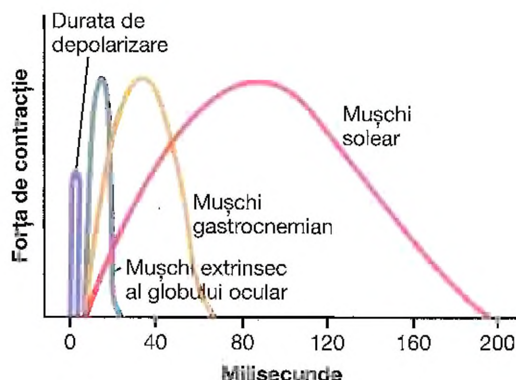


Figura 6-13. Durata contracțiilor musculare izometrice de diferite tipuri, în cazul mușchilor scheletici la mamifere, observându-se perioada de latență dintre inițierea potențialului de acțiune (depolarizare) și contracția musculară.

utilizat când este necesară compararea caracteristicilor funcționale pentru diferite tipuri de mușchi.

Caracteristicile contracțiilor izometrice înregistrate pentru diferiți mușchi. Corpul uman cuprinde mușchi scheletici de dimensiuni foarte variate – de la mușchiul scăriței, localizat la nivelul urechii medii și având dimensiuni foarte mici (lungime de numai câțiva milimetri și diametru de aproximativ 1 milimetru) până la mușchiul cvadriceps, care are dimensiuni foarte mari (fiind de 500.000 de ori mai mare decât mușchiul scăriței). Mai mult, fibrele musculare pot avea diametrul cuprins între 10 și 80 de microni. Nu în ultimul rând, aspectele energetice ale contracției musculare variază considerabil de la un mușchi la altul. De aceea, nu este de mirare faptul că pentru mușchi diferiți, caracteristicile contracției musculare variază.

În **Figura 6-13** sunt prezentate contracțiile izometrice pentru trei tipuri de mușchi scheletici: un mușchi al globului ocular, care are durata contracției *izometrice* mai mică de 1/50 secunde; mușchiul gastrocnemian, care are durata contracției de aproximativ 1/15 secunde; și mușchiul solear, care are durata contracției de aproximativ 1/5 secunde. Este interesant faptul că aceste durate ale contracțiilor sunt adaptate funcțiilor mușchilor respectivi. Mișcările oculare trebuie să fie extrem de rapide pentru a menține fixarea privirii asupra unor obiecte specifice, asigurând astfel acuratețea vederii. Mușchiul gastrocnemian trebuie să se contracte cu viteză moderată pentru a imprima membrului inferior suficientă viteză de mișcare pentru alergare sau sărituri, iar mușchiul solear are ca funcție principală susținerea antigravitațională a corpului, efect realizat printr-o contracție de intensitate mică, continuă, pe termen lung.

Fibrele musculare rapide versus fibrele musculare lente. Așa cum va fi discutat în detaliu în Capitolul 85 (Fiziologie sportivă), fiecare mușchi al corpului este alcătuit din fibre musculare *rapide* și *lente* în proporție variabilă, existând de asemenea unele fibre încadrate într-o categorie intermediară. Mușchii care reacționează rapid sunt alcătuiți în special din fibre "rapide" și conțin un număr redus de fibre lente. În schimb, mușchi precum solearul, care reacționează lent și desfășoară contracții cu durată prelungită, sunt alcătuiți în special din fibre "lente". Diferențele dintre cele două tipuri de fibre sunt următoarele.

Fibrele lente (tipul I, mușchii roșii) au următoarele caracteristici:

1. Au dimensiuni mai reduse comparativ cu fibrele rapide.
2. Sunt inervate de fibre nervoase mai mici.
3. Au o vascularizație mai bogată și conțin numeroase capilare necesare pentru aportul suplimentar de oxigen.
4. Conțin un număr mare de mitocondrii, necesare pentru susținerea nivelului ridicat al metabolismului oxidativ.
5. Conțin cantități mari de mioglobină, o proteină asemănătoare hemoglobinei din eritrocite, care conține fier. Mioglobina se combină cu oxigenul care este depozitat în celulă până când va deveni necesar; astfel se accelerează transportul mitocondrial al oxigenului. Mioglobina conferă mușchilor lenți culoarea roșie specifică, de unde provine și denumirea de *mușchi roșii.*

Fibrele rapide (tipul II, mușchii albi) au următoarele caracteristici:

1. Sunt fibre cu dimensiuni mari și realizează contracții foarte puternice.
2. Conțin un reticul sarcoplasmic foarte bine dezvoltat, necesar pentru eliberarea rapidă a ionilor de calciu în citosol, cu inițierea consecutivă a contracției.
3. Conțin cantități mari de enzime glicolitice, necesare pentru eliberarea rapidă de energie prin procesul de glicoliză.
4. Aportul sangvin la nivelul lor este mai redus în comparație cu cel de la nivelul fibrelor lente, deoarece metabolismul oxidativ are importanță secundară.
5. Conțin un număr mai mic de mitocondrii, tot din cauza faptului că metabolismul oxidativ are importanță secundară. Deficitul de mioglobină de la nivelul mușchilor care efectuează contracții rapide face ca aceștia să fie denumiți *mușchi albi.*

ASPECTELE MECANICE ALE CONTRACȚIEI MUȘCHIULUI SCHELETIC

Unitatea motorie – totalitatea fibrelor musculare inervate de o singură fibră nervoasă. Fiecare neuron motor care părăsește măduva spinării inervează multiple fibre musculare, numărul acestora depinzând de tipul de mușchi. Toate fibrele musculare inervate de o singură fibră nervoasă alcătuiesc o *unitate motorie* (**Figura 6-14**). În general, mușchii mici, care trebuie să reacționeze rapid și al căror control trebuie să fie exact, au mai multe fibre nervoase pentru un număr mai mic de fibre musculare (de exemplu, la nivelul anumitor mușchi laringieni există două-trei fibre musculare în fiecare unitate motorie). Dimpotrivă, mușchii mari, care nu necesită un control fin, cum ar fi mușchiul solear, pot avea sute de fibre musculare într-o unitate motorie. La nivelul corpului, numărul mediu de fibre musculare dintr-o unitate motorie este discutabil, însă o estimare acceptabilă ar fi între 80 și 100.

Fibrele musculare din fiecare unitate motorie nu sunt în totalitate grupate, ci se suprapun cu alte unități motorii,

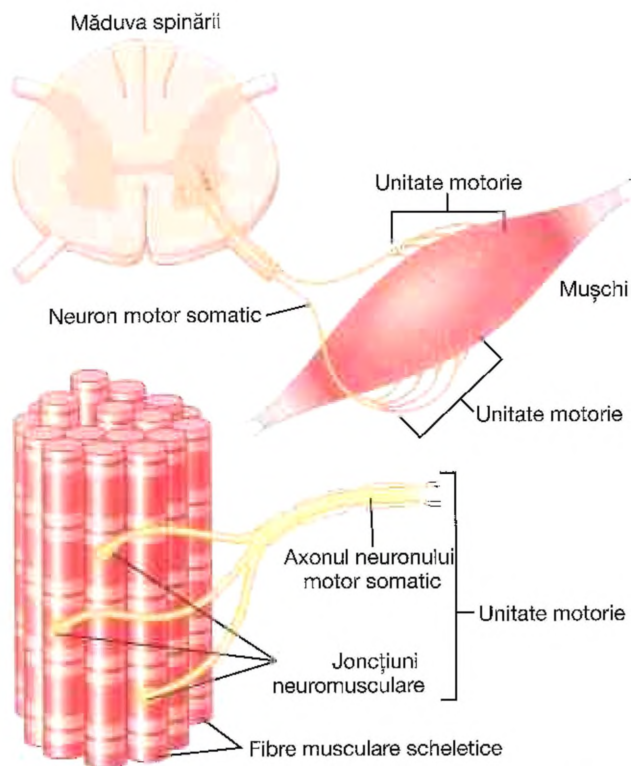


Figura 6-14. O unitate motorie este alcătuită dintr-un neuron motor și din grupul de fibre musculare scheletice pe care acesta le inervează. Axonul unui neuron motor se poate ramifica pentru a inerva mai multe fibre musculare, care funcționează împreună ca un grup. Deși fiecare fibră musculară este inervată de un singur neuron motor, mușchiul în întregime poate primi impulsuri de la sute de neuroni motori diferiți.

formând microfascicule de 3-15 fibre. Această întrepătrundere permite unităților motorii separate mai degrabă să se susțină reciproc în timpul contracției, decât să acționeze ca segmente individuale.

Contracțiile musculare de intensitate diferită – sumația forțelor de contracție. *Sumația* se referă la cumularea efectului contracțiilor de scurtă durată (secuselor) pentru a crește intensitatea contracției musculare în ansamblu. Sumația se realizează în două moduri: (1) prin creșterea numărului de unități motorii care se contractă simultan, fenomen denumit *sumația de fibre multiple* și (2) prin creșterea frecvenței contracțiilor, fenomen denumit *sumație de frecvență* și care poate conduce la *tetanie.*

Sumația de fibre multiple. Atunci când sistemul nervos central trimite un semnal slab pentru a contracta un mușchi, unitățile motorii mici ale mușchiului sunt stimulate preferențial față de unitățile motorii mari. Ulterior, pe măsură ce intensitatea semnalului crește, încep să fie stimulate unități motorii din ce în ce mai mari, cele mai mari unități având o forță de contracție de până la 50 de ori mai mare decât forța contractilă a celor mai mici. Acest aspect reprezintă *principiul dimensiunii* și este important deoarece permite gradarea forței musculare în timpul contracțiilor slabe, creșterea forței contractile realizându-se în etape mici, care devin din ce în ce mai mari pe măsură ce este necesară o forță crescută. Principiul dimensiunii apare datorită faptului că unitățile motorii mici sunt stimulate de fibre nervoase motorii mici, iar motoneuronii mici de la nivelul măduvei spinării sunt mai ușor stimulați decât motoneuronii mari, fiind, în consecință, primii excitați.

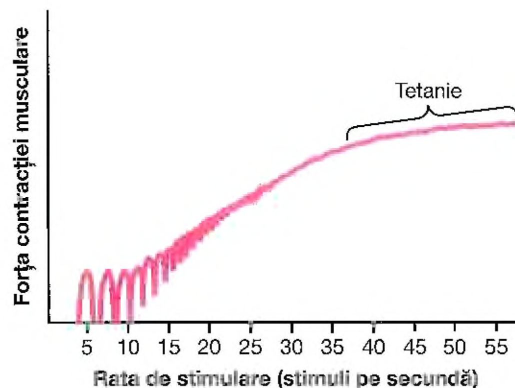


Figura 6-15. Sumația de frecvență și tetania.

O altă caracteristică importantă a sumației fibrelor multiple este reprezentată de faptul că diferitele unități motorii sunt comandate să se contracte asincron de către măduva spinării, astfel încât acestea se contractă alternativ, fapt care conduce la realizarea unei contracții fine chiar și atunci când impulsurile nervoase au frecvențe scăzute.

Sumația de frecvență și tetania. În **Figura 6-15** sunt ilustrate principiul sumației de frecvență și principiul tetaniei. În partea stângă sunt afișate secusele succesive produse atunci când stimularea se realizează cu o frecvență redusă. Apoi, pe măsură ce frecvența crește, apare un moment dincolo de care fiecare contracție nouă se declanșează înainte de finalul contracției precedente. În consecință, a doua contracție se adaugă parțial primei contracții, iar forța contractilă crește progresiv odată cu creșterea frecvenței. Când frecvența atinge un nivel critic, contracțiile succesive devin atât de rapide încât fuzionează, iar aspectul contracției musculare în ansamblu este complet neted și continuu, după cum este indicat în figură. Fenomenul este numit *tetanie.* La o frecvență ușor mai mare, puterea contracției atinge valoarea maximă, astfel încât orice creștere suplimentară a frecvenței dincolo de acest punct nu mai determină creșterea forței contractile. Tetania apare deoarece ionii de calciu sunt menținuți în sarcoplasma musculară chiar și între potențialele de acțiune, astfel încât starea de contracție maximală este menținută fără a fi permisă relaxarea între potențialele de acțiune.

Forța maximă a contracției. Forța maximă a contracției tetanice a unui mușchi funcționând la lungime normală este în medie între 3 și 4 kilograme pe centimetru pătrat de mușchi. Deoarece suprafața secțiunii mușchiului cvadriceps poate ajunge la aproximativ 40 cm^2, aproape 350 kg de forță pot fi aplicate la nivelul tendonului rotulian. Așa se explică situațiile în care mușchii pot determina avulsia propriilor tendoane de la nivelul inserțiilor osoase.

Variația forței musculare la debutul contracției – efectul de scară (în trepte). Atunci când un mușchi începe să se contracte după o perioadă prelungită de repaus, forța

inițială a contracției poate fi cu până la 50% mai mică decât forța aceluiași mușchi măsurată după 10-50 de contracții musculare. Cu alte cuvinte, forța contracției crește până la un platou, fenomen denumit *efect de scară* sau *în trepte*.

Deși nu se cunosc toate cauzele posibile ale efectului de scară, se consideră că acesta este determinat în primul rând de creșterea concentrației citosolice a ionilor de calciu, rezultată din faptul că la fiecare potențial de acțiune succesiv, în citosol se eliberează din ce în ce mai mulți ioni de calciu din reticulul sarcoplasmic, iar sarcoplasma nu reușește să îi recapteze imediat între potențiale.

Tonusul mușchilor scheletici. Chiar și atunci când mușchii se află în repaus, o anumită tensiune persistă, iar aceasta este denumită *tonus muscular*. Deoarece fibrele mușchilor scheletici nu se contractă în mod normal în lipsa unui potențial de acțiune care să le stimuleze, tonusul se datorează în întregime descărcării cu frecvență redusă a impulsurilor nervoase provenite de la măduva spinării. Acestea sunt controlate parțial de semnalele transmise de la nivelul creierului către neuronii motori corespunzători din coarnele anterioare ale măduvei spinării și, parțial, de semnalele cu originea la nivelul *fusurilor musculare* localizate chiar în interiorul mușchilor. Ambele mecanisme de reglare ale tonusului muscular sunt discutate în relație cu fusul muscular și cu funcțiile măduvei spinării în Capitolul 55.

Oboseala musculară. Contracția prelugită și intensă a unui mușchi conduce la binecunoscuta stare de oboseală musculară. Studiile efectuate la atleți au arătat că oboseala musculară crește aproape direct proporțional cu rata consumului glicogenului muscular. De aceea, fatigabilitatea se datorează în special incapacității proceselor contractile și metabolice ale fibrelor musculare de a efectua continuu același lucru mecanic. Totuși, experimentele au arătat că transmiterea impulsului nervos la nivelul joncțiunii neuromusculare, fenomen discutat în Capitolul 7, poate scădea cel puțin parțial după o activitate musculară prelungită, diminuând astfel adițional contracția musculară. Întreruperea fluxului sangvin la nivelul unui mușchi care se contractă conduce la oboseală musculară aproape completă după aproximativ 1-2 minute, din cauza pierderii aportului de factori nutritivi și, în special, de oxigen.

Sistemele de pârghii din organism. Mușchii acționează prin aplicarea unei tensiuni la nivelul punctelor de inserție osoasă, iar oasele formează la rândul lor diferite sisteme de pârgii. În **Figura 6-16** este prezentat sistemul de pârghii pentru ridicarea antebrațului, activat de mușchiul biceps. Dacă se presupune că un mușchi biceps dezvoltat are o suprafață de secțiune de aproximativ 15 cm^2, atunci forța maximă a contracției ar fi de aproximativ 140 kilograme. Atunci când antebrațul se găsește în unghi drept față de braț, inserția tendinoasă a bicepsului se găsește la aproximativ 5 cm anterior de punctul de sprijin (reprezentat în acest caz de articulația cotului), iar lungimea totală a pârghiei (reprezentată de antebraț) este de aproximativ 35 cm. De aceea, puterea de ridicare a bicepsului la nivelul mâinii va fi

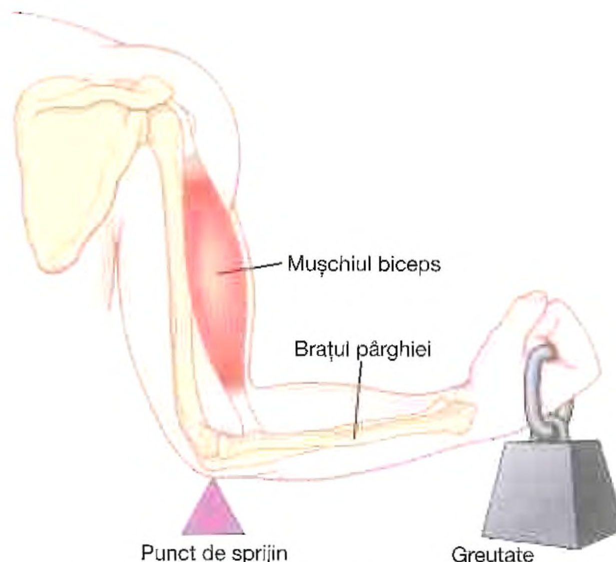


Figura 6-16. Sistemul de pârghii activat de mușchiul biceps.

numai a șaptea parte din cele 140 kilograme, deci aproximativ 20 kilograme. Când brațul se află în extensie completă, inserția tendinoasă a bicepsului se află la o distanță mai mică de 5 cm anterior de articulația cotului, iar puterea de ridicare la nivelul mâinii este în consecință mai mică de 20 de kilograme. Pe scurt, analiza sistemelor de pârghii ale corpului uman depinde de cunoașterea (1) punctului de inserție musculară, (2) distanței de la acest punct la articulație (punctul de sprijin al pârghiei), (3) lungimii brațului pârghiei și (4) poziției pârghiei. La nivelul corpului sunt necesare numeroase tipuri de mișcări, unele dintre acestea necesitând o forță crescută, iar altele, distanțe mari de deplasare. Din acest motiv există numeroase tipuri diferite de mușchi; unii sunt lungi și se contractă pe o distanță lungă, iar alții sunt scurți, însă au arii mari de secțiune transversală și pot genera forțe foarte mari de contracție pe distanțe scurte. Studiul diferitelor tipuri de mușchi, al sistemelor de pârghii și al mișcărilor acestora poartă denumirea de *kinesiologie* și reprezentă o ramură importantă a morfofiziologiei umane.

"Poziționarea" unui segment corporal prin contracția mușchilor agoniști și antagoniști dispuși pe fețele opuse ale unei aricul ații – "coactivarea" mușchilor antagoniști. Practic, toate mișcările corpului sunt determinate de contracția simultană a mușchilor agoniști și antagoniști dispuși pe fețele opuse ale unei articulații. Fenomenul este denumit coactivarea mușchilor agoniști și antagoniști, fiind controlat de centrii motori din creier și măduva spinării.

Poziția fiecărui segment al corpului, de exemplu un braț sau un picior, este determinată de nivelul relativ al contracției seturilor de mușchi agoniști și antagoniști. De pildă, se presupune că un braț sau un picior urmează să fie plasat într-o poziție intermediară. Pentru a realiza acest lucru, mușchii agoniști și antagoniști sunt activați aproximativ în egală măsură. Trebuie reamintit că un mușchi alungit se contractă cu forță mai mare în comparație cu un mușchi scurtat, fapt care a fost ilustrat în **Figura 6-10**, unde se poate observa că forța maximă este exercitată atunci când mușchiul se găsește la lungime maximă, iar atunci când mușchiul are lungimea egală cu jumătate din lungimea maximă nu se

înregistrează aproape nicio forță contractilă. De aceea, mușchiul elongat situat pe o față articulară se poate contracta mult mai puternic decât mușchiul scurtat de pe partea opusă. Pe măsură ce brațul sau piciorul se deplasează către poziția intermediară, forța mușchiului lung scade, iar forța mușchiului scurt crește, până în momentul în care cele două forțe devin egale între ele. În acest punct mișcarea brațului sau piciorului se oprește. Astfel, variind raporturile dintre gradele de activare ale mușchilor agoniști și antagoniști, sistemul nervos coordonează poziționarea brațului sau piciorului.

Se va vedea în Capitolul 55 că sistemul nervos motor are mecanisme importante pentru a compensa diferențele dintre încărcăturile musculare atunci când coordonează acest proces de poziționare.

REMODELAREA MUSCULARĂ PENTRU ADAPTAREA FUNCȚIONALĂ

Toți mușchii corpului sunt în permanență remodelați pentru a se adapta funcțiilor pe care trebuie să le îndeplinească. Își modifică diametrul, lungimea, forța, vascularizația și chiar tipul de fibre (cel puțin în mică măsură). Procesul de remodelare este deseori foarte rapid, având o durată de câteva săptămâni. Într-adevăr, experimente efectuate la animale au dovedit că proteinele musculare contractile de la nivelul unor mușchi mai mici, cu activitate mai intensă, pot fi înlocuite chiar într-un interval de 2 săptămâni.

Hipertrofia și atrofia musculară. Creșterea masei musculare totale a unui mușchi este denumită *hipertrofie musculară*. Scăderea acesteia poartă denumirea de *atrofie musculară*.

Practic, hipertrofia musculară reprezintă în totalitate rezultatul creșterii numărului de filamente de actină și miozină de la nivelul fibrelor musculare, determinând mărirea fiecărei fibre musculare în parte; fenomenul este denumit *hipertrofia fibrelor*. Hipertrofia se produce într-o măsură mult mai mare atunci când mușchiul este încărcat în timpul procesului contractil. Sunt suficiente numai câteva contracții puternice în fiecare zi pentru a produce o hipertrofie semnificativă în decurs de 6-10 săptămâni.

Maniera în care contracțiile puternice conduc la hipertrofie nu este cunoscută. Totuși, se știe că rata sintezei proteinelor contractile musculare este mult mai mare atunci când se produce hipertrofie, fapt ce conduce și la creșterea progresivă a numărului de filamente de actină și de miozină în miofibrile, ajungându-se deseori la creșteri de până la 50%. La rândul lor, miofibrilele unui mușchi care se hipertrofiază se pot divide, cu formarea unor miofibrile noi, însă măsura în care acest proces este implicat în hipertrofia musculară este încă necunoscută.

În paralel cu creșterea în dimensiune a miofibrilelor se dezvoltă și sistemele enzimatice care asigură energia necesară contracției. Fenomenul este relevant în special pentru enzimele implicate în glicoliză, fapt care permite furnizarea rapidă de energie în timpul contracțiilor musculare puternice cu durată scurtă.

Dacă un mușchi nu este utilizat timp de mai multe săptămâni, ritmul degradării proteinelor contractile este mult mai rapid decât ritmul refacerii. În consecință, se produce atrofia musculară. Se pare că una dintre căile implicate în degradarea proteinelor de la nivelul unui mușchi în curs de atrofiere este *calea sistemului ubiquitin-proteazom ATP-dependent*. Proteazomii sunt complexe proteice de mari dimensiuni care degradează proteinele alterate sau în exces prin *proteoliză*, reacție chimică prin care sunt distruse legăturile peptidice. Ubiquitina este o proteină reglatoare care, în esență, marchează celulele ce vor fi selectate în procesul de degradare de la nivelul proteazomului.

Ajustarea lungimii musculare. Un alt tip de hipertrofie apare atunci când mușchii sunt elongați la o lungime mai mare decât cea normală. Acest stimul determină adăugarea de noi sarcomere la capetele fibrelor musculare, în locul unde acestea se atașează la tendoane. De fapt, în mușchiul în dezvoltare pot fi adăugate rapid câteva sarcomere noi pe minut, fapt care ilustrează viteza producerii acestui tip de hipertrofie.

În caz contrar, atunci când un mușchi este menținut continuu la o lungime mai mică decât în mod normal, sarcomerele de la capetele fibrelor musculare pot să dispară. Prin aceste procese, mușchii sunt remodelați în permanență pentru a avea lungimea adecvată unei contracții musculare optime.

Hiperplazia fibrelor musculare. Rareori, în condițiile generării unor forțe musculare extreme, s-a observat că numărul propriu-zis de fibre musculare crește (însă numai cu câteva procente), acest efect fiind adițional la hipertrofie. Această creștere a numărului de fibre poartă denumirea de *hiperplazie a fibrelor musculare*. Procesul se bazează pe scindarea longitudinală a fibrelor hipertrofiate în prealabil.

Denervarea musculară determină atrofia rapidă. Atunci când un mușchi își pierde terminația nervoasă, acesta nu mai primește impulsurile contractile necesare pentru menținerea dimensiunilor musculare normale. Astfel, atrofia debutează aproape imediat. După aproximativ 2 luni, la nivelul fibrelor musculare încep să apară modificări degenerative. Dacă stimularea nervoasă a mușchiului revine rapid la normal, funcția musculară se poate restabili în primele 3 luni, însă după această perioadă refacerea funcțională devine din ce în ce mai redusă, astfel încât după 1-2 ani recuperarea funcțională este nulă.

În stadiul final al atrofiei prin denervare, majoritatea fibrelor musculare sunt distruse și înlocuite cu țesut fibros și adipos. Fibrele musculare restante sunt alcătuite dintr-o membrană celulară alungită, în care nucleii sunt dispuși liniar, însă aceste fibre au proprietăți contractile diminuate sau inexistente, precum și o capacitate redusă sau nulă de regenerare a miofibrilelor în cazul în care stimularea nervoasă este restabilită.

Țesutul fibros care înlocuiește fibrele musculare în timpul atrofiei prin denervare are de asemenea tendința de a continua să se scurteze timp de mai multe luni, fenomen denumit *contractură*. De aceea, una dintre cele mai importante

probleme întâlnite în practica fizioterapiei este împiedicarea contracturilor invalidante și deformante la nivelul mușchilor atrofiați. Aceasta se obține prin efectuarea zilnică de întinderi musculare sau prin utilizarea unor dispozitive care mențin mușchii elongați pe parcursul perioadei de atrofiere.

Recuperarea capacității de contracție musculară după poliomielită: dezvoltarea unităților macromotorii. Atunci când unele dintre fibrele nervoase (dar nu toate) ale unui mușchi sunt distruse, așa cum se întâmplă frecvent în poliomielită, fibrele nervoase rămase intacte se ramifică și formează axoni noi, care ulterior inervează multe dintre fibrele musculare paralizate. Se creează astfel unități motorii mari denumite *unități macromotorii*, care pot conține (pentru fiecare neuron motor provenind din măduva spinării) un număr de până la 5 ori mai mare de fibre musculare față de numărul normal. Consecința este reducerea gradului de finețe a controlului muscular, asociată însă cu redobândirea în măsură variabilă a forței musculare.

Rigiditatea cadaverică. La câteva ore după deces, toți mușchii corpului intră într-o stare de *contractură* denumită "rigor mortis"; în această stare, mușchii se contractă și devin rigizi, chiar în absența potențialelor de acțiune. Rigiditatea este cauzată de pierderea completă a ATP-ului, care este necesar pentru separarea punților transversale de filamentele de actină în timpul procesului de relaxare musculară. Mușchii rămân în faza de rigiditate până în momentul deteriorării proteinelor musculare (15-25 de ore mai târziu), fenomen cauzat probabil de autoliza produsă de enzimele eliberate din lizozomi. Toate aceste evenimente se desfășoară mai rapid la temperaturi mai ridicate.

Distrofia musculară. Distrofiile musculare includ o serie de afecțiuni ereditare care determină slăbiciunea și degenerescența progresivă a fibrelor musculare, acestea fiind înlocuite ulterior de țesut adipos și colagen.

Una dintre cele mai întâlnite forme de distrofie musculară este *distrofia musculară Duchenne (DMD)*. Aceasta apare la nou-născuții de sex masculin, deoarece are o transmitere autozomal recesivă legată de cromozomul X și este cauzată de o mutație a genei care codifică o proteină denumită *distrofină*, cu rol în atașarea actinei la proteinele din membrana fibrei musculare. Distrofina formează împreună cu proteinele asociate o interfață între aparatul contractil intracelular și matricea conjunctivă extracelulară.

Deși funcțiile exacte ale distrofinei nu au fost complet elucidate, s-a observat că deficitul de distrofină sau variantele cu mutații ale proteinei generează instabilitatea membranei fibrei musculare, cu activarea de multiple procese fiziopatologice (incluzând aici alterarea echilibrului intracelular al calciului) și imposibilitatea reparării membranare după ce aceasta este lezată. Un efect important dat de prezența distrofinei anormale este creșterea permeabilității membranare pentru calciu, prin care este permisă intrarea ionilor din spațiul extracelular în interiorul fibrei musculare, unde determină modificări ale enzimelor intracelulare care produc în final proteoliza și distrugerea fibrei musculare.

Simptomele DMD includ slăbiciunea musculară cu debut precoce în copilărie și care progresează rapid, astfel încât pacienții își pierd capacitatea de a merge și devin imobilizați în scaunul cu rotile în jurul vârstei de 12 ani, iar decesul survine adesea prin insuficiență respiratorie înaintea vârstei de 30 de ani. Forma mai puțin severă a acestei afecțiuni, denumită *distrofia musculară Becker (BMD)*, este determinată tot de o mutație a genei care codifică distrofina, dar debutează clinic la o vârstă mai mare și este corelată cu supraviețuire mai îndelungată. Se estimează că DMD și BMD afectează 1 din 5600-7700 persoane de sex masculin cu vârsta cuprinsă între 5 și 24 de ani. La momentul actual nu există un tratament curativ pentru DMD sau BMD, dar studiul bazelor genetice ale acestor afecțiuni reprezintă un factor potențial pentru dezvoltarea terapiei genice ca alternativă terapeutică în viitor.

Bibliografie

Adams GR, Bamman MM: Characterization and regulation of mechanical loading-induced compensatory muscle hypertrophy. Compr Physiol 2:2829, 2012.

Allen DG, Lamb GD, Westerblad H: Skeletal muscle fatigue: cellular mechanisms. Physiol Rev 88:287, 2008.

Baldwin KM, Haddad F, Pandorf CE, et al: Alterations in muscle mass and contractile phenotype in response to unloading models: role of transcriptional/pretranslational mechanisms. Front Physiol 4:284, 2013.

Blake DJ, Weir A, Newey SE, Davies KE: Function and genetics of dystrophin and dystrophin-related proteins in muscle. Physiol Rev 82:291, 2002.

Fitts RH: The cross-bridge cycle and skeletal muscle fatigue. J Appl Physiol 104:551, 2008.

Glass DJ: Signaling pathways that mediate skeletal muscle hypertrophy and atrophy. Nat Cell Biol 5:87, 2003.

Gunning P, O'Neill G, Hardeman E: Tropomyosin-based regulation of the actin cytoskeleton in time and space. Physiol Rev 88:1, 2008.

Heckman CJ, Enoka RM: Motor unit. Compr Physiol 2:2629, 2012.

Huxley AF, Gordon AM: Striation patterns in active and passive shortening of muscle. Nature (Lond) 193:280, 1962.

Kent-Braun JA, Fitts RH, Christie A: Skeletal muscle fatigue. Compr Physiol 2:997, 2012.

Leung DG, Wagner KR: Therapeutic advances in muscular dystrophy. Ann Neurol 74:404, 2013.

MacIntosh BR, Holash RJ, Renaud JM: Skeletal muscle fatigue—regulation of excitation-contraction coupling to avoid metabolic catastrophe. J Cell Sci 125:2105, 2012.

Mercuri E, Muntoni F: Muscular dystrophies. Lancet 381:845, 2013.

Schaeffer PJ, Lindstedt SL: How animals move: comparative lessons on animal locomotion. Compr Physiol 3:289, 2013.

Schiaffino S, Dyar KA, Ciciliot S, et al: Mechanisms regulating skeletal muscle growth and atrophy. FEBS J 280:4294, 2013.

Schiaffino S, Reggiani C: Fiber types in mammalian skeletal muscles. Physiol Rev 91:1447, 2011.

Treves S, Vukcevic M, Maj M, et al: Minor sarcoplasmic reticulum membrane components that modulate excitation-contraction coupling in striated muscles. J Physiol 587:3071, 2009.

van Breemen C, Fameli N, Evans AM: Pan-junctional sarcoplasmic reticulum in vascular smooth muscle: nanospace Ca^{2+} transport for site- and function-specific Ca^{2+} signalling. J Physiol 591:2043, 2013.

Stimularea mușchiului scheletic: transmiterea neuromusculară și cuplarea excitației cu contracția

TRANSMITEREA IMPULSURILOR DE LA NIVELUL TERMINAȚIILOR NERVOASE LA MUȘCHII SCHELETICI – JONCȚIUNEA NEUROMUSCULARĂ

Celulele musculare scheletice sunt inervate de fibre nervoase mari, mielinizate, cu originea la nivelul neuronilor motori mari din coarnele anterioare ale măduvei spinării. Așa cum a fost evidențiat în Capitolul 6, fiecare fibră nervoasă, după ce pătrunde în mușchi, în mod normal se ramifică și stimulează între trei și câteva sute de fibre musculare scheletice. Fiecare terminație nervoasă realizează o joncțiune cu fibra musculară, denumită *joncțiune neuromusculară,* în apropierea zonei centrale a acesteia. Potențialul de acțiune declanșat la nivelul fibrei musculare ca urmare a impulsului nervos se deplasează în ambele direcții către capetele fibrei musculare. Cu excepția a aproximativ 2% dintre fibrele musculare, există o singură joncțiune neuromusculară la nivelul fiecărei fibre musculare.

ANATOMIA FUNCȚIONALĂ A JONCȚIUNII NEUROMUSCULARE – PLACA MOTORIE

În **Figura 7-1A** și **B** este prezentată joncțiunea neuromusculară dintre o fibră nervoasă mare, mielinizată și o fibră musculară scheletică. Fibra nervoasă formează un complex de *terminații nervoase ramificate* care se invaginează la nivelul suprafeței fibrei musculare, fiind însă dispuse în afara plasmalemei. Întreaga structură este denumită *placă motorie* și este acoperită de una sau mai multe celule Schwann care o izolează de lichidul din jur.

În **Figura 7-1C** este prezentată joncțiunea dintre o singură terminație nervoasă axonală și membrana fibrei musculare. Membrana invaginată poartă numele de *excavație sinaptică* sau *depresiune sinaptică*, iar spațiul dintre terminația nervoasă și membrana fibrei musculare este denumit *spațiu sinaptic* sau *fantă sinaptică.* Acest spațiu are lățimea de 20-30 nanometri. În partea inferioară a excavației sinaptice se găsesc numeroase *plicaturi* mai mici ale membranei fibrei musculare, denumite *fante subneurale,* care cresc foarte mult suprafața la nivelul căreia pot acționa mediatorii sinaptici.

La nivelul terminațiilor axonale se găsesc numeroase mitocondrii care produc adenozin trifosfat (ATP), sursa de energie utilizată pentru sinteza unui mediator excitator, numit *acetilcolină.* Acetilcolina stimulează membrana fibrei musculare. Aceasta este sintetizată în citoplasma terminației axonale, însă este înglobată rapid în numeroase *vezicule sinaptice* mici, care se găsesc în număr de până la 300.000 în butonii terminali corespunzători unei singure plăci motorii. În spațiul sinaptic se găsesc cantități mari din enzima *acetilcolinesterază,* care degradează acetilcolina la câteva milisecunde după ce aceasta a fost eliberată din veziculele sinaptice.

SECREȚIA DE ACETILCOLINĂ LA NIVELUL TERMINAȚIILOR NERVOASE

Atunci când un impuls nervos ajunge la nivelul joncțiunii neuromusculare, în spațiul sinaptic sunt eliberate din terminațiile axonale aproximativ 125 de vezicule cu acetilcolină. Acest mecanism este ilustrat în **Figura 7-2**, care prezintă o imagine detaliată a spațiului sinaptic cu membrana neuronală în partea superioară și membrana musculară cu fantele subneurale în partea inferioară.

Pe fața internă a membranei neuronale se găsesc *bare dense* cu dispunere liniară, prezentate în secțiune transversală în **Figura 7-2**. Pe fiecare parte a unei astfel de bare dense există particule proteice care străbat membrana neuronală; acestea sunt *canale de calciu voltaj-dependente.* Atunci când un potențial de acțiune ajunge la nivelul terminațiilor axonale, aceste canale se deschid și permit ionilor de calciu să difuzeze din spațiul sinaptic către interiorul butonului. Se presupune ca ionii de calciu, la rândul lor, activează *protein-kinaza Ca^{2+}-calmodulin dependentă,* care, mai departe, fosforilează proteinele numite *sinapsine* ce ancorează veziculele de acetilcolină la citoscheletul terminației presinaptice. Prin acest proces, veziculele cu acetilcolină își pierd legătura cu citoscheletul, fapt care le permite să se deplaseze spre *zona activă* a membranei neuronale presinaptice din apropierea barelor dense. Veziculele se atașează apoi la nivelul situsurilor de eliberare, fuzionează cu membrana neuronală și eliberează acetilcolina în spațiul sinaptic prin *exocitoză.*

Cu toate că unele dintre detaliile menționate anterior sunt speculative, se cunoaște faptul că stimulul efectiv pentru eliberarea acetilcolinei din vezicule este pătrunderea ionilor de calciu în terminațiile axonale, precum și că acetilcolina

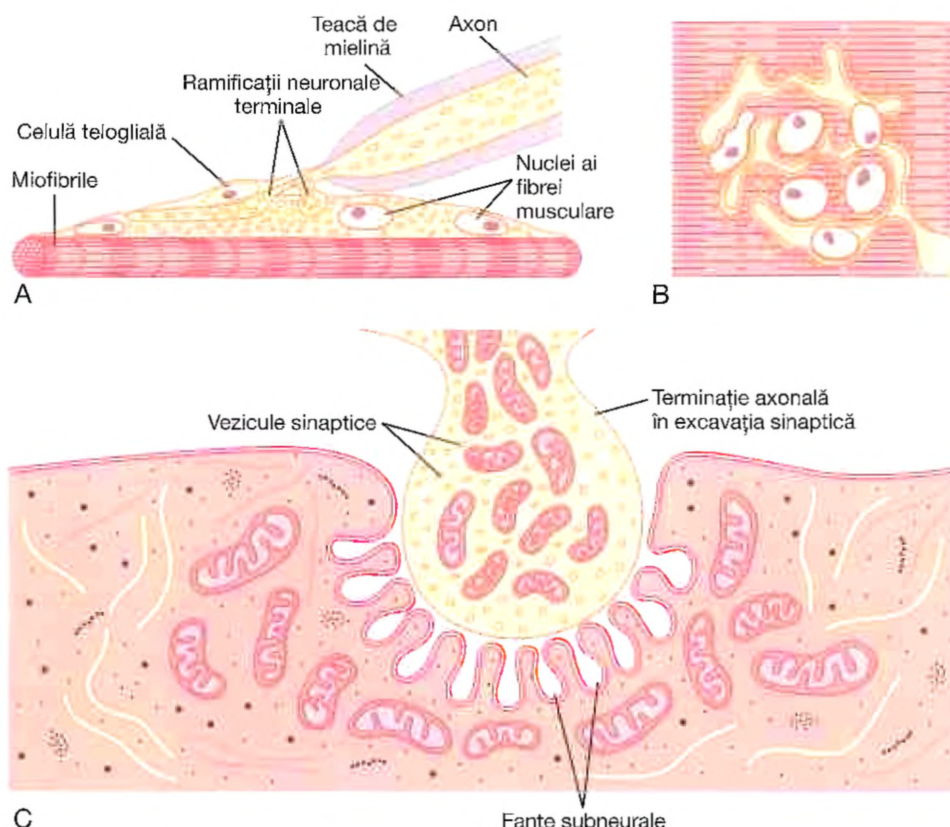


Figura 7-1. Diferite reprezentări ale plăcii motorii. **A,** Secțiune longitudinală prin placa motorie. **B,** Imaginea suprafeței plăcii motorii. **C,** Aspectul la microscopie electronică al punctului de contact dintre o terminație axonală unică și membrana fibrei musculare. *(Reprodus după Fawcett DW, modificat după Couteaux R, in Bloom W, Fawcett DW: A Textbook of Histology. Philadelphia: WB Saunders, 1986.)*

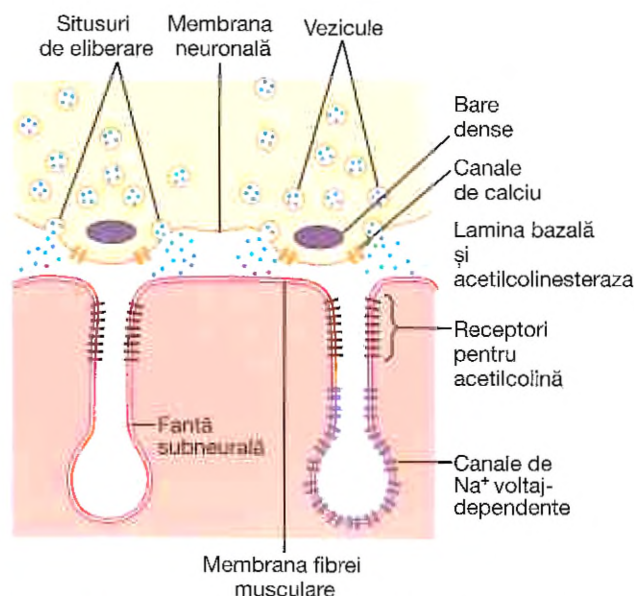


Figura 7-2. Eliberarea acetilcolinei din veziculele sinaptice, la nivelul membranei neuronale a joncțiunii neuromusculare. De remarcat apropierea dintre situsurile de eliberare a acetilcolinei din membrana neuronală și receptorii pentru acetilcolină de la nivelul membranei fibrei musculare, localizați la nivelul deschiderilor fantelor subneurale.

din vezicule este ulterior eliberată prin membrana neuronală adiacentă barelor dense.

Acetilcolina determină deschiderea canalelor ionice de la nivelul membranei postsinaptice. În **Figura 7-2** se observă de asemenea numeroși *receptori pentru acetilcolină* mici, dispuși la nivelul membranei fibrei musculare; acești receptori sunt *canale ionice ligand-dependente controlate de acetilcolină*, fiind localizați aproape în totalitate în apropierea deschiderilor fantelor subneurale care se găsesc imediat sub zona corespunzătoare barelor dense, acolo unde acetilcolina este eliberată în spațiul sinaptic.

Fiecare receptor este un complex proteic cu greutatea moleculară totală de aproximativ 275.000 dalton. Receptorul fetal pentru acetilcolină este un complex alcătuit din cinci subunități proteice, două *alfa* și câte una *beta*, *delta* și *gamma*. La adult, subunitatea proteică gamma din complex este înlocuită de subunitatea epsilon. Aceste molecule proteice străbat integral membrana, fiind dispuse una lângă alta în formă de cerc, alcătuind un canal tubular, așa cum este ilustrat în **Figura 7-3**. Canalul rămâne închis, după cum este prezentat în partea *A* a figurii, până când două molecule de acetilcolină se atașează corespunzător la fiecare dintre cele două subunități proteice *alfa*. Atașarea determină o modificare conformațională care deschide canalul, așa cum este indicat în partea *B* a figurii.

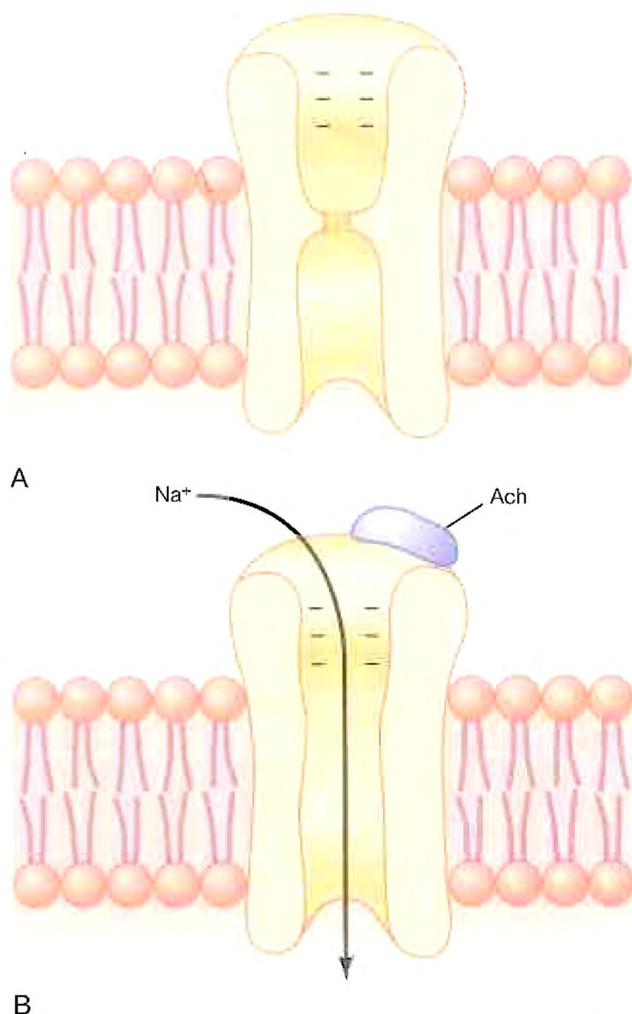


Figura 7-3. Canalul receptorului colinergic. **A,** Stare închisă. **B,** După atașarea acetilcolinei *(Ach)* și modificarea conformațională consecutivă, care a determinat deschiderea canalului, permițând astfel pătrunderea ionilor de sodiu în fibra musculară și activarea contracției musculare. De remarcat sarcinile electrice negative prezente la nivelul deschiderii extracelulare a canalului, care împiedică trecerea ionilor încărcați negativ, de exemplu a ionilor de clor.

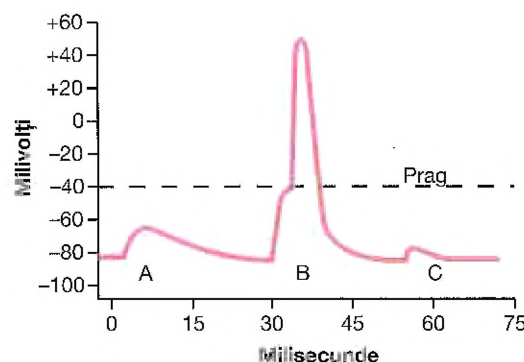


Figura 7-4. Potențialele de placă (în milivolți). **A,** Potențial de placă local, înregistrat la nivelul unui mușchi curarizat, având amplitudine prea mică pentru a declanșa un potențial de acțiune. **B,** Potențial de placă normal, care declanșează un potențial de acțiune muscular. **C,** Potențial de placă diminuat în urma acțiunii toxinei botulinice, care scade eliberarea de acetilcolină la nivelul plăcii terminale, fiind și în acest caz insuficient pentru a declanșa un potențial de acțiune muscular.

Canalul deschis are un diametru de aproximativ 0,65 nanometri, fiind suficient de mare pentru a permite trecerea cu ușurință a principalilor ioni pozitivi – sodiu (Na^+), potasiu (K^+) și calciu (Ca^{2+}). Studiile efectuate prin metoda *patch-clamp* (separatorul de voltaj) au arătat că atunci când sunt deschise de către acetilcolină, aceste canale permit trecerea a 15.000-30.000 ioni de sodiu într-o milisecundă. Dimpotrivă, ionii negativi, cum sunt cei de clor, nu străbat canalul din cauza încărcării electrice intens negative a porților canalelor ionice, care resping ionii negativi.

În realitate, cei mai mulți ioni care străbat canalele deschise de acetilcolină sunt ionii de sodiu, din două motive. În primul rând, există doar două tipuri de ioni pozitivi care se găsesc în concentrații mari: ionii de sodiu în lichidul extracelular și ionii de potasiu în lichidul intracelular. În al doilea rând, potențialul negativ de pe fața internă a membranei, între -80 și -90 milivolți, atrage ionii pozitivi de sodiu către interiorul fibrei, împiedicând simultan efluxul ionilor de potasiu încărcați pozitiv.

Așa cum este indicat în **Figura 7-3B**, principalul efect al deschiderii canalelor ionice controlate de acetilcolină este permiterea pătrunderii masive a ionilor de sodiu în interiorul fibrei musculare, ceea ce reprezintă un influx semnificativ de sarcini pozitive. Astfel apare o variație pozitivă a potențialului local din interiorul membranei fibrei musculare, acesta fiind denumit *potențial de placă terminală.* La rândul său, potențialul de placă inițiază un potențial de acțiune care se propagă de-a lungul membranei fibrei musculare și determină astfel contracția musculară.

Degradarea de către acetilcolinesterază a acetilcolinei eliberate. Odată eliberată în spațiul sinaptic, acetilcolina continuă să activeze receptorii pentru acetilcolină pe toată durata persistenței sale în acest spațiu. Totuși, este rapid înlăturată prin două mecanisme: (1) Cea mai mare parte a acetilcolinei este distrusă de *acetilcolinesterază,* care este atașată în principal la nivelul regiunii poroase a țesutului conjunctiv fin care umple spațiul sinaptic dintre terminațiile nervoase presinaptice și membrana musculară postsinaptică. (2) O cantitate mică de acetilcolină difuzează în afara spațiului sinaptic și astfel nu mai acționează asupra membranei fibrei musculare.

Perioada scurtă în care acetilcolina se găsește în spațiul sinaptic – maximum câteva milisecunde – este suficientă pentru excitarea fibrei musculare în condiții normale. Îndepărtarea rapidă ulterioară a acetilcolinei previne reexcitarea musculară după recuperarea fibrei musculare în urma potențialului de acțiune inițial.

Potențialul de placă și stimularea fibrei musculare scheletice. Influxul brusc de ioni de sodiu în fibra musculară, care are loc la deschiderea canalelor controlate de acetilcolină,

determină creșterea în sens pozitiv a potențialului electric din interiorul fibrei la nivelul *zonei corespunzătoare plăcii terminale* cu până la 50-75 milivolți, generând un *potențial local* denumit *potențial de placă terminală*. Trebuie reamintit din Capitolul 5 că o creștere bruscă mai mare de 20-30 milivolți a potențialului membranar al fibrei nervoase este suficientă în mod normal pentru a iniția deschiderea în cascadă a canalelor de sodiu, declanșând astfel un potențial de acțiune la nivelul membranei fibrei musculare.

În **Figura 7-4** este ilustrată o placă motorie care inițiază un potențial de acțiune. Sunt prezentate trei potențiale de placă. Potențialele A și C sunt prea slabe pentru a iniția un potențial de acțiune, însă produc mici variații locale ale potențialului la nivelul plăcii motorii, așa cum este indicat în figură. În schimb, potențialul B este mult mai puternic și determină deschiderea unui număr suficient de mare de canale de sodiu, fiind inițiat efectul de pătrundere în cascadă a unui număr tot mai mare de ioni de sodiu în interiorul fibrei musculare, ceea ce declanșează un potențial de acțiune. Intensitatea redusă a potențialului de placă din punctul A se datorează acțiunii *curarei* la nivelul fibrei musculare, un medicament care blochează acțiunea acetilcolinei asupra canalelor ionice prin inhibiție competitivă. Intensitatea redusă a potențialului de placă din punctul C se datorează efectului *toxinei botulinice*, o toxină bacteriană care determină reducerea cantității de acetilcolină eliberată de la nivelul terminațiilor nervoase.

Factorul de siguranță pentru transmiterea la nivelul joncțiunii neuromusculare; oboseala sinaptică. De obicei, fiecare impuls nervos care ajunge la nivelul joncțiunii neuromusculare determină apariția unui potențial de placă de aproximativ trei ori mai mare decât este necesar pentru stimularea fibrei musculare. De aceea, se consideră că o joncțiune neuromusculară normală are un *factor de siguranță* mare. Totuși, stimularea fibrei nervoase la frecvențe mai mari de 100 pe secundă timp de mai multe minute diminuează adesea numărul veziculelor de acetilcolină atât de mult, încât impulsul nu mai este transmis către fibra musculară. Fenomenul poartă numele de *oboseală a* joncțiunii neuromusculare și este identic cu fenomenul care determină oboseala sinapselor din sistemul nervos central atunci când acestea sunt stimulate excesiv. În condiții de funcționare normală, oboseala joncțiunilor neuromusculare survine rareori, această situație fiind întâlnită numai în cazul unei activități musculare epuizante.

Biologia moleculară a formării și eliberării acetilcolinei

Sinteza și eliberarea de acetilcolină la nivelul joncțiunii neuromusculare se desfășoară în următoarele etape:

1. La nivelul aparatului Golgi situat în corpul celular al neuronului motor din măduva spinării se formează vezicule mici cu dimensiune de aproximativ 40 de nanometri. Acestea sunt transportate ulterior prin axoplasma care "străbate" centrul axonului de la corpul celular din măduva spinării către joncțiunea neuromusculară la care participă terminațiile nervoase periferice. La nivelul terminațiilor nervoase care corespund unei singure plăci motorii a mușchiului scheletic se găsesc în jur de 300.000 astfel de vezicule.
2. Acetilcolina este sintetizată în citosolul terminațiilor fibrei nervoase, însă imediat pătrunde în interiorul veziculelor, unde este stocată sub formă foarte concentrată, în fiecare veziculă existând aproximativ 10.000 molecule de acetilcolină.
3. Potențialul de acțiune care ajunge la nivelul terminațiilor nervoase determină deschiderea multor canale de calciu, întrucât în această zonă există un număr mare de canale de calciu voltaj-dependente. Ca urmare, concentrația ionilor de calciu din interiorul butonului terminal crește de aproximativ 100 de ori, ceea ce determină creșterea de aproximativ 10.000 de ori a ratei de fuziune a veziculelor de acetilcolină cu membrana butonului. Fuzionarea este urmată de ruptura a numeroase vezicule, ceea ce permite *exocitoza* acetilcolinei în spațiul sinaptic. La fiecare potențial de acțiune sunt exocitate aproximativ 125 vezicule. Apoi, după câteva milisecunde, acetilcolina este scindată de către acetilcolinesterază în ionul acetat și colină, iar colina este recaptată activ în terminațiile nervoase pentru a fi reutilizată în sinteza unor noi molecule de acetilcolină. Toate aceste evenimente durează între 5 și 10 milisecunde.
4. Numărul veziculelor disponibile la nivelul terminațiilor nervoase permite transmiterea a doar câteva mii de impulsuri nervoase. De aceea, pentru o funcționare adecvată a joncțiunii neuromusculare, trebuie să se formeze rapid vezicule noi. La câteva secunde după terminarea fiecărui potențial de acțiune, la nivelul membranei terminațiilor nervoase apar depresiuni tapetate determinate de proteine contractile, în special de *clatrină*, care se atașează la membrană în zona unde s-au găsit veziculele. Într-un interval de 20 de secunde, proteinele se contractă și fac ca excavațiile să se detașeze spre interiorul membranei, cu formarea consecutivă de vezicule noi. După câteva secunde, acetilcolina este transportată în interiorul acestor vezicule, care vor fi pregătite pentru a fi utilizate în cadrul unui nou ciclu de eliberare a Ach.

Medicamente care amplifică sau blochează transmiterea la nivelul joncțiunii neuromusculare

Medicamente care stimulează fibra musculară prin acțiune colinergică. Numeroși compuși, precum *metacolina*, *carbacolul* și *nicotina*, au un efect asemănător cu cel al acetilcolinei asupra fibrei musculare. Diferența dintre aceste medicamente și acetilcolină constă în faptul că medicamentele nu sunt distruse de colinesterază sau sunt distruse atât de lent, încât acțiunea lor persistă deseori timp de mai multe minute sau chiar ore. Medicamentele acționează determinând depolarizări locale ale membranei fibrei musculare la nivelul plăcii motorii, acolo unde se găsesc receptorii pentru acetilcolină. Apoi, de fiecare dată

când fibra musculară își revine după o contracție anterioară, aceste zone depolarizate permit scurgerea ionilor și inițiază un nou potențial de acțiune, conducând astfel la apariția spasmelor musculare.

Medicamente care stimulează joncțiunea neuromusculară prin inactivarea acetilcolinesterazei. Există trei medicamente binecunoscute, *neostigmina*, *fizostigmina* și *diizopropil fluorofosfatul*, care inactivează acetilcolinesteraza de la nivelul sinapselor, astfel încât aceasta nu mai poate hidroliza acetilcolina. De aceea, cu fiecare impuls nervos succesiv, acetilcolina se acumulează în fanta sinaptică și stimulează în mod repetat fibra musculară. Astfel se produc *spasme musculare* chiar și în situația în care numai câteva impulsuri nervoase ajung la mușchi. Din nefericire, prin această acțiune se pot produce și spasme laringiene care pot duce la sufocarea individului și chiar deces.

Neostigmina și fizostigmina interacționează cu acetilcolinesteraza pe care o inactivează timp de câteva ore, după care medicamentele eliberează enzima și aceasta redevine activă. În schimb, diizopropil fluorofosfatul, considerat a fi o potențială armă biologică deoarece este un gaz toxic neurotrop, inactivează acetilcolinesteraza timp de câteva săptămâni, ceea ce contribuie la efectul său letal.

Medicamente care blochează transmiterea la nivelul joncțiunii neuromusculare. Mai multe medicamente cunoscute sub denumirea generică de *curarizante* pot împiedica transmiterea impulsurilor de la terminațiile nervoase la fibra musculară. De exemplu, D-tubocurarina blochează acțiunea acetilcolinei asupra receptorilor postsinaptici, împiedicând astfel creșterea suficientă a permeabilității canalelor ionice din membrana fibrei musculare necesară pentru a iniția un potențial de acțiune.

Miastenia gravis

Miastenia gravis, afecțiune întâlnită la aproximativ 1:20.000 de persoane, determină slăbiciune musculară din cauza incapacității joncțiunilor neuromusculare de a transmite suficiente semnale de la fibrele nervoase către fibrele musculare. La majoritatea pacienților cu miastenia gravis au fost identificați în sânge anticorpi îndreptați împotriva receptorilor pentru acetilcolină. De aceea se consideră că miastenia gravis este o boală autoimună în care pacienții prezintă anticorpi care blochează sau distrug receptorii proprii pentru acetilcolină localizați în regiunea postsinaptică a joncțiunii neuromusculare.

Indiferent de cauză, potențialele de placă terminală care se produc în fibrele musculare au, în cea mai mare parte, o amplitudine prea redusă pentru a iniția deschiderea canalelor de sodiu voltaj-dependente, și ca urmare nu are loc depolarizarea fibrei musculare. În cazurile cu afectare severă, decesul pacientului poate surveni prin insuficiența respiratorie determinată de paralizia mușchilor respiratori. De obicei, boala poate fi ameliorată pentru câteva ore prin administrarea *neostigminei* sau a altor medicamente anticolinesterazice care permit acumularea în spațiul sinaptic a acetilcolinei în cantități mai mari decât în mod normal. La numai câteva minute de la administrare, funcțiile unora dintre acești pacienți revin la normal, dar o nouă doză de neostigmină va fi necesară după câteva ore.

POTENȚIALUL DE ACȚIUNE LA NIVELUL FIBREI MUSCULARE

Aproape tot ceea ce s-a discutat în Capitolul 5 despre inițierea și conducerea potențialelor de acțiune în fibrele nervoase este valabil în egală măsură și pentru fibrele musculare scheletice, cu excepția unor diferențe cantitative. Câteva dintre aspectele cantitative ale potențialelor musculare sunt următoarele:

1. Potențialul membranar de repaus are valori cuprinse într -80 și -90 milivolți în fibrele musculare scheletice, la fel ca în fibrele nervoase mielinizate mari.
2. Durata potențialului de acțiune este cuprinsă între 1 și 5 milisecunde în fibrele musculare scheletice – de aproximativ cinci ori mai mare decât în fibrele nervoase mielinizate mari.
3. Viteza de conducere are valori cuprinse între 3 și 5 m/sec – reprezentând aproximativ 1/13 din viteza de conducere prin fibrele nervoase mielinizate mari care stimulează mușchiul scheletic.

Propagarea potențialului de acțiune spre interiorul fibrei musculare prin intermediul "tubulilor transverși"

Fibra musculară scheletică este atât de voluminoasă încât propagarea potențialului de acțiune de-a lungul suprafeței sale membranare aproape că nu determină apariția unui curent electric în regiunile ei profunde. Totuși, pentru obținerea unei contracții musculare maximale, curentul trebuie să ajungă în profunzimea fibrei musculare, până în vecinătatea miofibrilelor individuale. Aceasta se realizează prin transmiterea potențialelor de acțiune de-a lungul *tubulilor transverși* (tubulii T) care traversează întreaga fibră musculară, așa cum este ilustrat în **Figura 7-5**. Potențialele de acțiune determină la nivelul tubulilor T eliberarea de ioni de calciu spre interiorul fibrei musculare, în imediata apropiere a miofibrilelor, cu declanșarea consecutivă a contracției. Întregul proces poartă denumirea de *cuplare a excitației cu contracția*.

CUPLAREA EXCITAȚIEI CU CONTRACȚIA

SISTEMUL ALCĂTUIT DIN TUBULI TRANSVERȘI ȘI RETICULUL SARCOPLASMIC

În **Figura 7-5** sunt prezentate miofibrilele înconjurate de sistemul alcătuit din tubulii T și reticulul sarcoplasmic. Tubulii T sunt foarte mici și sunt dispuși perpendicular pe miofibrile. Ei se formează la nivelul membranei celulare și străbat fibra musculară dintr-o parte în alta. Din figură nu se poate observa faptul că acești tubuli se ramifică și se întrepătrund astfel încât formează *câmpuri* de tubuli T dispuse printre miofibrile. De asemenea, *tubulii T sunt deschiși către exteriorul fibrei musculare în locul în care au originea, la nivelul membranei fibrei musculare*. În consecință, ei comunică cu lichidul extracelular care înconjoară fibra

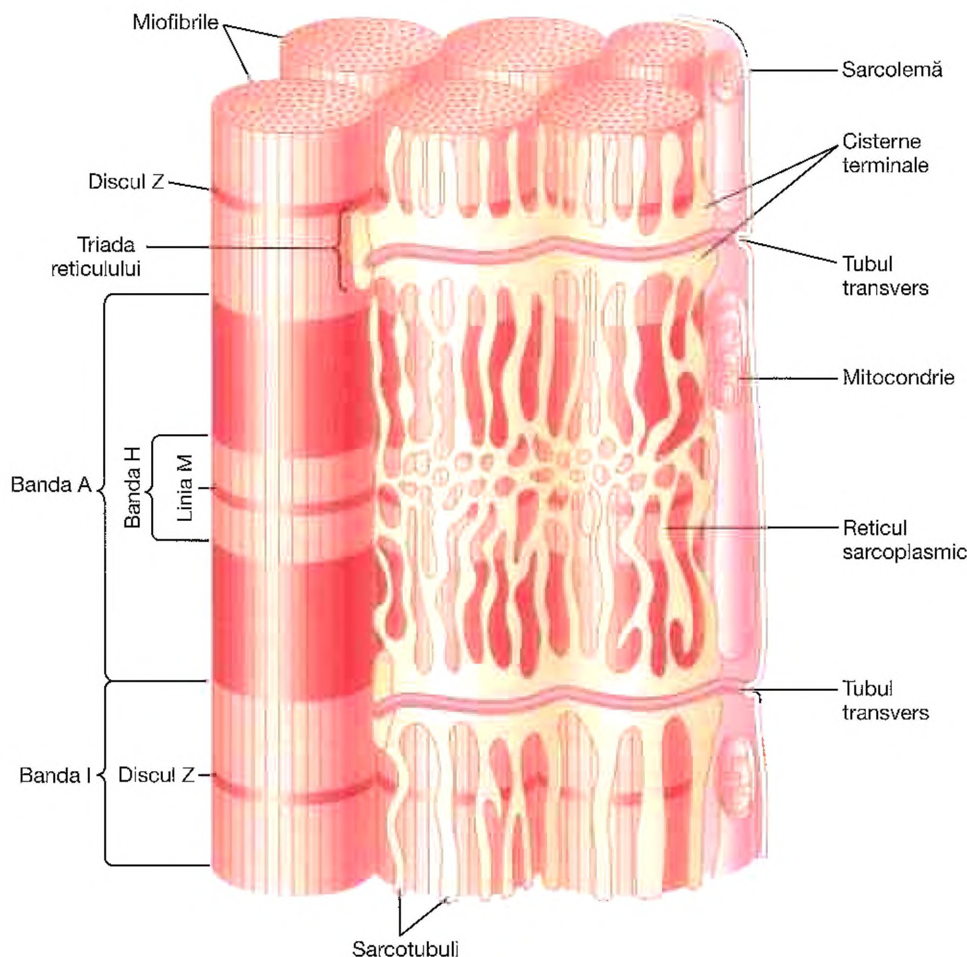


Figura 7-5. Sistemul reticul sarcoplasmic – tubuli transverși (T). De remarcat faptul că tubulii T comunică cu exteriorul membranei celulare, iar în profunzimea fibrei musculare fiecare tubul T este adiacent terminațiilor tubulilor longitudinali ai reticulului sarcoplasmic, care înconjoară din toate părțile miofibrilele contractile. Desenul a fost efectuat pe baza unor imagini ale mușchiului scheletic de broască, acesta având câte un tubul T asociat fiecărui sarcomer, localizat la nivelul liniei Z. Un aranjament asemănător este regăsit la nivelul miocardului mamiferelor, însă mușchii scheletici ai mamiferelor au doi tubuli T asociați fiecărui sarcomer, aceștia fiind localizați la nivelul joncțiunii dintre benzile A și I.

musculară și, la rândul lor, conțin lichid extracelular în lumen. Cu alte cuvinte, *tubulii T reprezintă de fapt extensii interne ale membranei celulare.* Ca urmare, atunci când un potențial de acțiune se propagă de-a lungul membranei unei fibre musculare, acesta se transmite și de-a lungul tubulilor T, către zonele profunde ale fibrei musculare. Curenții electrici care înconjoară tubulii T permit contracția musculară.

În **Figura 7-5** se observă, de asemenea, *reticulul sarcoplasmic,* colorat în galben. Acesta este alcătuit din două componente principale: compartimente mari denumite *cisterne terminale,* situate în vecinătatea tubulilor T și (2) tubuli longitudinali lungi care înconjoară toate suprafețele miofibrilelor contractile.

ELIBERAREA IONILOR DE CALCIU DIN RETICULUL SARCOPLASMIC

Una dintre caracteristicile speciale ale reticulului sarcoplasmic constă în faptul că în interiorul cisternelor sale există ioni de calciu în concentrație mare, iar mulți dintre aceștia sunt eliberați atunci când la nivelul tubulilor T adiacenți apare un potențial de acțiune.

În **Figura 7-6** se observă că potențialul de acțiune de la nivelul tubulilor T determină apariția unui flux electric la nivelul cisternelor reticulului sarcoplasmic, acolo unde acestea se învecinează cu tubulii T. Pe măsură ce potențialul de acțiune se transmite de-a lungul tubulilor T, modificarea potențialului este sesizată de *receptorii dihidropiridinici* care interacționează cu *canalele de calciu* numite și *receptori de ryanodina,* situate la nivelul cisternelor reticulului sarcoplasmic (a se vedea **Figura 7-6**). Activarea receptorilor dihidropiridinici declanșează deschiderea canalelor de calciu din cisterne și din tubulii longitudinali atașați. Aceste canale rămân deschise pentru câteva milisecunde; în acest timp sunt eliberați suficienți ioni de calciu în sarcoplasma din jurul miofibrilelor pentru a produce contracția musculară, așa cum s-a discutat în Capitolul 6.

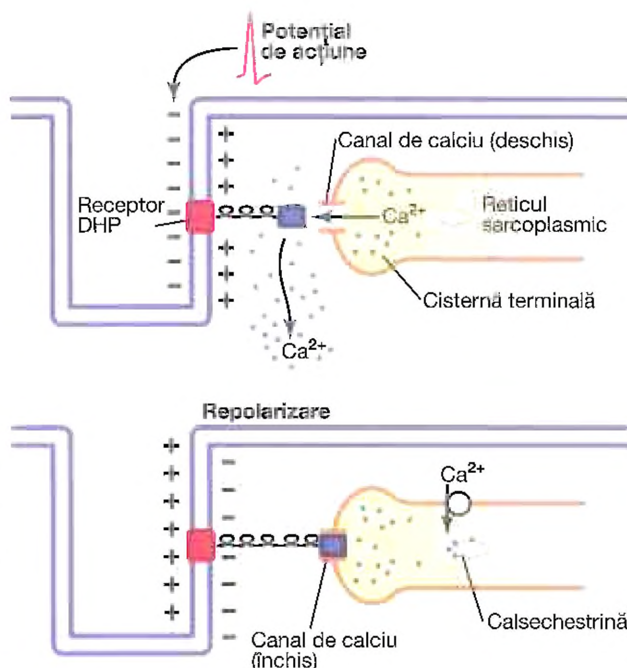


Figura 7-6. Cuplarea excitației cu contracția la nivelul mușchiului scheletic. În *partea de sus* este ilustrat potențialul de acțiune la nivelul tubulului transvers, care generează o modificare conformațională a receptorilor dihidropiridinici *(DHP)* sensibili odată cu modificarea voltajului, deschizând canalele de calciu din cisternele terminale ale reticulului sarcoplasmic și permițând difuziunea rapidă a calciului în sarcoplasmă, urmată de inițierea contracției. Pe parcursul repolarizării *(partea de jos)* modificarea conformațională produsă la nivelul receptorului dihidropiridinic determină închiderea canalelor de calciu, iar calciul este transportat din sarcoplasmă în reticulul sarcoplasmic cu ajutorul ATP-azei Ca^{2+} dependente (pompă de calciu).

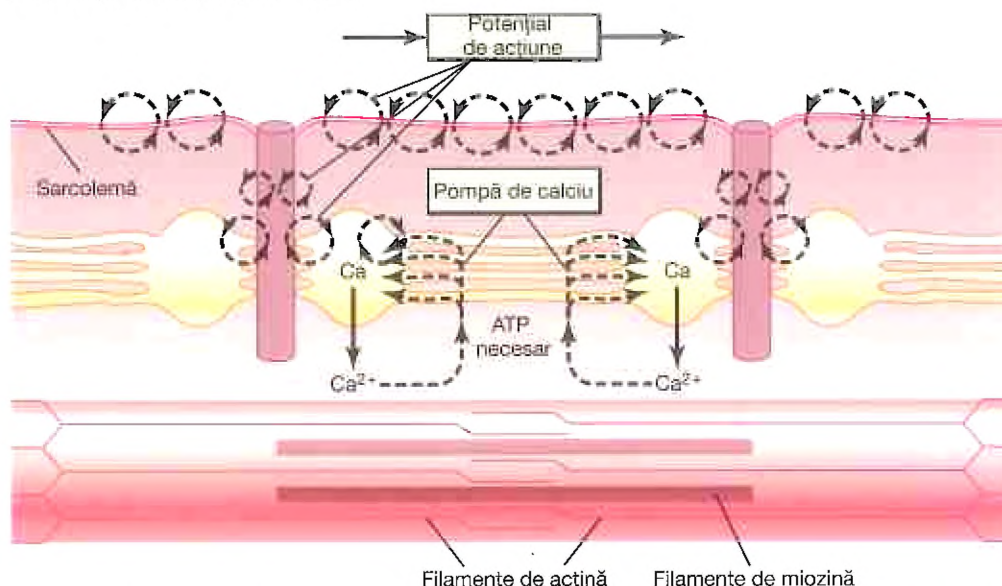


Figura 7-7. Cuplarea excitației cu contracția la nivel muscular, observându-se (1) un potențial de acțiune care determină eliberarea ionilor de calciu din reticulul sarcoplasmic, iar apoi (2) recaptarea ionilor de calciu realizată de o pompă de calciu. ATP, adenozin trifosfat.

Pompa de calciu îndepărtează ionii de calciu din lichidul miofibrilar după producerea contracției. Odată ce ionii de calciu au fost eliberați din tubulii reticulului sarcoplasmic și au difuzat printre miofibrile, contracția musculară continuă cât timp concentrația lor se menține ridicată. Totuși, o pompă de calciu cu activitate continuă localizată la nivelul pereților reticulului sarcoplasmic pompează ionii de calciu înapoi în tubulii reticulului (vezi **Figura 7-6**). Această pompă poate concentra ionii de calciu de aproximativ 10.000 de ori în interiorul tubulilor. Mai mult, în reticul există o proteină numită *calsechestrină* care poate lega de până la 40 de ori mai mult calciu.

"Pulsul" stimulator generat de ionii de calciu. Concentrația normală în repaus a ionilor de calciu (mai mică de 10^{-7} molar) la nivelul citosolului din jurul miofibrilelor este prea mică pentru a stimula contracția. De aceea, complexul troponină-tropomiozină inhibă filamentele de actină și menține mușchiul relaxat.

În mod contrar, stimularea completă a sistemului reprezentat de tubulii T și reticulul sarcoplasmic determină eliberarea de ioni de calciu în cantitate suficientă pentru a crește concentrația acestora în lichidul miofibrilar până la 2×10^{-4} molar, adică o creștere de 500 de ori, această valoare fiind de aproximativ 10 ori mai mare decât nivelul necesar

pentru producerea contracției musculare maximale. Imediat pompa de calciu determină din nou reducerea concentrației ionilor de calciu. Durata totală a acestui "puls" de calciu în *fibrele musculare scheletice* obișnuite este de aproximativ 1/20 secunde, cu toate că poate fi de câteva ori mai mică la nivelul unor fibre și de câteva ori mai mare la nivelul altora (în miocard, pulsul de calciu durează aproximativ o treime de secundă, din cauza duratei lungi a potențialului de acțiune).

În timpul pulsului de calciu se produce contracția musculară. În cazul în care contracția trebuie să continue fără întrerupere pentru mai mult timp, trebuie să se inițieze o serie de pulsuri de calciu printr-o serie de potențiale de acțiune repetitive, așa cum a fost discutat în Capitolul 6.

Bibliografie

A se consulta și Bibliografia de la Capitolele 5 și 6.

Beeson D: Synaptic dysfunction in congenital myasthenic syndromes. Ann N Y Acad Sci 1275:63, 2012.

Budnik V, Salinas PC: Wnt signaling during synaptic development and plasticity. Curr Opin Neurobiol 21:151, 2011.

Cheng H, Lederer WJ: Calcium sparks. Physiol Rev 88:1491, 2008.

Cossins J, Belaya K, Zoltowska K, et al: The search for new antigenic targets in myasthenia gravis. Ann N Y Acad Sci 1275:123, 2012.

Fagerlund MJ, Eriksson LI: Current concepts in neuromuscular transmission. Br J Anaesth 103:108, 2009.

Farrugia ME, Vincent A: Autoimmune mediated neuromuscular junction defects. Curr Opin Neurol 23:489, 2010.

Hirsch NP: Neuromuscular junction in health and disease. Br J Anaesth 99:132, 2007.

Konieczny P, Swiderski K, Chamberlain JS: Gene and cell-mediated therapies for muscular dystrophy. Muscle Nerve 47:649, 2013.

Leite JF, Rodrigues-Pinguet N, Lester HA: Insights into channel function via channel dysfunction. J Clin Invest 111:436, 2003.

Meriggioli MN, Sanders DB: Muscle autoantibodies in myasthenia gravis: beyond diagnosis? Expert Rev Clin Immunol 8:427, 2012.

Rahimov F, Kunkel LM: The cell biology of disease: cellular and molecular mechanisms underlying muscular dystrophy. J Cell Biol 201:499, 2013.

Rekling JC, Funk GD, Bayliss DA, et al: Synaptic control of motoneuronal excitability. Physiol Rev 80:767, 2000.

Rosenberg PB: Calcium entry in skeletal muscle. J Physiol 587:3149, 2009.

Ruff RL: Endplate contributions to the safety factor for neuromuscular transmission. Muscle Nerve 44:854, 2011.

Sine SM: End-plate acetylcholine receptor: structure, mechanism, pharmacology, and disease. Physiol Rev 92:1189, 2012.

Vincent A: Unraveling the pathogenesis of myasthenia gravis. Nat Rev Immunol 10:797, 2002.



Excitația și contracția mușchiului neted

CONTRACȚIA MUȘCHIULUI NETED

În Capitolele 6 și 7 s-a discutat despre mușchiul scheletic. Capitolul de față este destinat descrierii mușchiului neted, care este alcătuit din fibre musculare mult mai mici – de obicei cu diametrul între 1 și 5 microni și lungimea între 20 și 500 microni. În schimb, fibrele musculare scheletice sunt de până la 30 de ori mai mari ca diametru și de sute de ori mai lungi. Multe dintre principiile contracției mușchilor scheletici sunt valabile și pentru mușchii netezi. Dintre acestea, cel mai important este faptul că practic aceleași forțe de atracție între filamentele de miozină și actină determină contracția mușchiului neted ca și în cazul mușchiului scheletic, însă organizarea internă fizică a fibrelor musculare netede este foarte diferită.

TIPURI DE MUȘCHI NETED

Mușchii netezi diferă de la un organ la altul prin mai multe aspecte: (1) dimensiunile fizice, (2) organizarea în facicule sau straturi, (3) răspunsul la diferite tipuri de stimuli, (4) caracteristicile inervației și (5) funcționare. Cu toate acestea, pentru simplificare, mușchii netezi sunt clasificați în două categorii principale, prezentate în **Figura 8-1**: *mușchii netezi multiunitari* și *mușchii netezi unitari*.

Mușchii netezi multiunitari. Mușchii netezi din acest tip sunt alcătuiți din fibre musculare netede separate. Fiecare fibră funcționează independent de celelalte și este frecvent inervată de o singură terminație nervoasă, la fel ca fibrele musculare scheletice. Mai mult, suprafețele externe ale acestor fibre, la fel ca în cazul fibrelor musculare scheletice, sunt acoperite de o substanță asemănătoare unei membrane bazale, formată dintr-un amestec de fibre fine de colagen și glicoproteine; această substanță ajută la izolarea fibrelor una de cealaltă.

Cea mai importantă caracteristică a mușchilor netezi multiunitari constă în faptul că fiecare fibră se poate contracta independent de celelalte, controlul contracțiilor fiind realizat în special prin impulsuri nervoase. În schimb, o mare parte din controlul mușchilor netezi unitari este exercitat de stimuli care nu sunt de natură nervoasă. Câteva exemple de mușchi netezi multiunitari sunt mușchii ciliari ai globului ocular, mușchii irisului, mușchii piloerectori care determină piloerecție atunci când sunt stimulați pe cale simpatică.

Mușchii netezi unitari. Acest tip de mușchi mai poartă și denumirea de *mușchi neted sincițial* sau *mușchi neted visceral*. Termenul de "unitar" poate crea confuzie, deoarece nu face referire la fibre musculare unice. Dimpotrivă, se referă la o masă de câteva sute până la câteva mii de fibre musculare netede care se contractă împreună ca o unitate. Fibrele sunt dispuse de obicei în straturi sau fascicule, iar membranele lor celulare aderă între ele în numeroase puncte, astfel încât forța generată de o fibră musculară poate fi transmisă la celelalte fibre. În plus, membranele celulare sunt interconectate prin numeroase *joncțiuni gap* prin care ionii pot circula liber de la o celulă musculară la cealaltă, astfel încât potențialul de acțiune (sau numai fluxul ionic în absența potențialelor de acțiune) se poate deplasa de la o fibră la alta și poate determina contracția simultană a acestora. Acest tip de mușchi neted este cunoscut și sub denumirea de *mușchi neted sincițial* datorită conexiunilor de tip sincițial dintre fibrele sale. O altă denumire este aceea de *mușchi neted visceral*, deoarece acești mușchi intră în alcătuirea pereților majorității viscerelor, printre care se numără tractul gastrointestinal, ductele biliare, ureterele, uterul și numeroase vase sangvine.

MECANISMUL CONTRACȚIEI MUȘCHIULUI NETED

Substratul chimic al contracției mușchiului neted

Mușchii netezi conțin atât *filamente de actină* cât și *filamente de miozină*, având caracteristici chimice asemănătoare cu cele ale filamentelor de actină și de miozină din mușchii scheletici. Nu conțin însă complexul troponinic necesar pentru controlul contracției în mușchii scheletici, astfel încât mecanismul de control al contracției este diferit. Acest aspect este discutat ulterior pe larg în acest capitol.

Studiile chimice au arătat că filamentele de actină și de miozină ale mușchilor netezi interacționează într-o manieră similară cu cea întâlnită în mușchii scheletici. Mai mult, procesul contractil este activat de ionii de calciu, iar adenozin trifosfatul (ATP) este degradat la adenozin difosfat (ADP) pentru a furniza energia necesară contracției.

Există totuși diferențe majore între structura mușchilor netezi și cea a mușchilor scheletici, precum și între mecanismele de cuplare a excitației cu contracția, mecanismele care controlează procesul contractil prin intermediul ionilor de

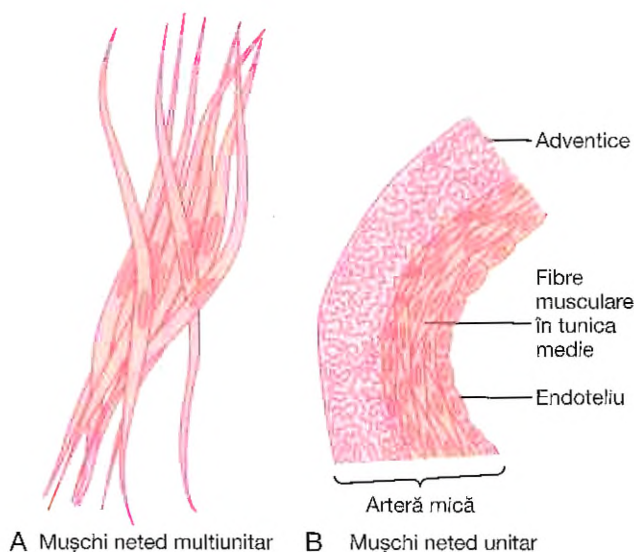


Figura 8-1. Mușchi neted multiunitar (**A**) și unitar (**B**).

calciu, durata contracției și cantitatea de energie necesară pentru contracție.

Substratul fizic al contracției mușchilor netezi

Mușchii netezi nu prezintă dispunerea striată a filamentelor de actină și miozină întâlnită în cazul mușchilor scheletici. În schimb, electromicrografiile sugerează structura prezentată în **Figura 8-2**. Se pot observa numeroase filamente de actină atașate la structuri numite *corpi denși*. Unii dintre aceștia sunt atașați la membrana celulară, alții sunt dispersați în interiorul celulei. Unii dintre corpii denși membranari ai celulelor adiacente sunt interconectați prin punți proteice intercelulare. Forța contracției se transmite de la o celulă la alta predominant prin intermediul acestor legături.

Filamentele de miozină sunt răspândite printre filamentele de actină din fibra musculară. Acestea au diametrul de peste două ori mai mare decât diametrul filamentelor de actină. Imaginile de microscopie electronică evidențiază de obicei un număr de 5-10 ori mai mare de filamente de actină decât de miozină.

În partea dreaptă a **Figurii 8-2** este prezentată structura unei unități contractile individuale dintr-o celulă musculară netedă, în care se observă numărul mare de filamente de actină dispuse divergent de la nivelul a doi corpi denși; capetele acestor filamente se suprapun cu un filament de miozină localizat la mijlocul distanței dintre cei doi corpi denși. Această unitate contractilă se aseamănă cu unitatea contractilă a mușchilor scheletici, însă nu prezintă aceeași structură regulată ca în cazul celei din urmă; de fapt, corpii denși din mușchii netezi au același rol ca și discurile Z din mușchii scheletici.

Există și o altă diferență: majoritatea filamentelor de miozină dețin așa-numite punți transversale cu "polaritate laterală", dispuse astfel încât punțile de pe o parte sunt orientate într-o direcție, iar cele din partea cealaltă sunt orientate în direcția opusă. Această configurație permite miozinei să deplaseze un filament de actină într-o direcție pe o parte, în timp ce trage simultan în direcție opusă un alt filament de actină de partea cealaltă. Această dispunere este importantă deoarece permite celulelor musculare netede să se contracte până la 80% din lungimea lor inițială, fără a fi limitate la o scurtare de numai 30%, așa cum se întâmplă în cazul mușchilor scheletici.

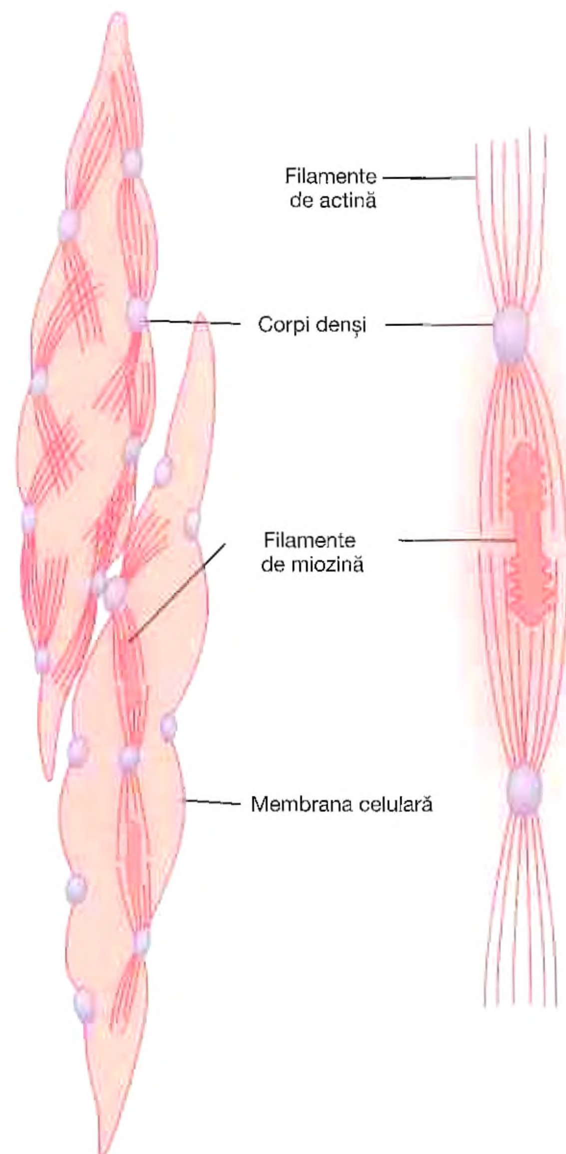


Figura 8-2. Morfologia mușchiului neted. Fibra din stânga sus prezintă filamente cu dispoziție radiară de la nivelul corpilor denși. Fibra din stânga jos și fibra din partea dreaptă ilustrează relația dintre filamentele de miozină și filamentele de actină.

Aspecte comparative între contracția mușchilor netezi și contracția mușchilor scheletici

Cu toate că majoritatea mușchilor scheletici se contractă și se relaxează rapid, cea mai mare parte a contracțiilor mușchilor netezi sunt contracții tonice prelungite, care durează ore sau chiar zile. De aceea este de așteptat ca atât caracteristicile fizice, cât și cele chimice ale mușchilor netezi

să fie diferite de cele ale mușchilor scheletici. În paragrafele următoare sunt prezentate unele dintre aceste diferențe.

Viteza lentă a ciclurilor formării punților transversale de miozină. Viteza ciclurilor formării punților transversale miozinice la nivelul mușchilor netezi – adică atașarea acestora la actină, apoi desprinderea de actină, urmată de reatașare în timpul ciclului următor – este mult mai mică în cazul mușchilor netezi decât în cazul mușchilor scheletici; de fapt, frecvența este între 1/10 și 1/300 în comparație cu mușchii scheletici. Totuși, *fracțiunea de timp* în care punțile transversale rămân atașate la filamentele de actină (la rândul lor reprezentând un factor major care influențează forța de contracție) este considerată a fi mult mai mare în mușchii netezi. O explicație posibilă a reluării lente a ciclului constă în faptul că activitatea ATP-azică a capetelor punților transversale miozinice este mult mai scăzută decât în mușchii scheletici, astfel încât degradarea ATP-ului care asigură energia mișcării capetelor punților transversale este semnificativ redusă, cu scăderea corespunzătoare a frecvenței ciclurilor formării punților miozinice.

Energia necesară pentru susținerea contracției mușchilor netezi. Pentru susținerea aceleiași tensiuni contractile, în mușchii netezi este necesară numai 1/10–1/300 din energia consumată în mușchii scheletici. De asemenea, această caracteristică este considerată a fi rezultatul atașării și detașării ciclice lente a punților transversale, precum și a faptului că numai o singură moleculă de ATP este necesară pentru fiecare ciclu, indiferent de durata acestuia.

Utilizarea redusă a energiei de către mușchii netezi este foarte importantă pentru economia globală de energie în organism, deoarece organe precum intestinul, vezica urinară, vezica biliară și alte viscere mențin adesea contracția tonică aproape în permanență.

Debutul lent al contracției și relaxarea în totalitate a țesutului muscular neted. Țesutul muscular neted tipic începe să se contracte la 50-100 milisecunde după ce este stimulat, atinge contracția maximă după aproximativ 0,5 secunde, pentru ca apoi forța contracției să se reducă treptat pe parcursul altor 1-2 secunde, ceea ce face ca durata totală a contracției să fie cuprinsă între 1 și 3 secunde. Această durată este de aproximativ 30 de ori mai mare decât durata medie a contracției unei fibre musculare scheletice. Însă, deoarece există o mare diversitate de tipuri de mușchi netezi, contracția unora poate dura chiar și numai 0,2 secunde, iar a altora, până la 30 de secunde.

Debutul lent al contracțiilor mușchilor netezi și durata prelungită a contracției sunt cauzate de vitezele mici cu care punțile transversale se atașează și se detașează de filamentele de actină. În plus, inițierea contracției ca răspuns la ionii de calciu este mult mai lentă decât în mușchii scheletici, așa cum va fi discutat ulterior.

Forța maximă a contracției mușchilor netezi este adesea mai mare decât cea a mușchilor scheletici. Cu toate că în mușchii netezi există un număr relativ mic de filamente de miozină, iar viteza de formare a punților transversale este mică, forța maximă de contracție a mușchilor netezi este deseori mai mare decât cea a mușchilor scheletici – de până la 4-6 kg/cm^2 arie de secțiune transversală, în comparație cu mușchii scheletici unde este de 3-4 kg/cm^2. Această forță crescută a contracției mușchilor netezi se datorează duratei prelungite de atașare a punților transversale miozinice la filamentele de actină.

Mecanismul de "fixare" pentru menținerea prelungită a contracțiilor mușchilor netezi. După ce mușchiul neted atinge nivelul maxim al contracției, gradul stimulării poate fi redus foarte mult în comparație cu cel inițial. Cu toate acestea, mușchiul își menține integral forța contractilă. Mai mult, energia consumată pentru menținerea contracției este adesea nesemnificativă, uneori reprezentând doar 1/300 din energia necesară pentru susținerea unei contracții comparabile în mușchii scheletici. Fenomenul este denumit mecanism de "atașare".

Acest mecanism este important deoarece permite menținerea unei contracții tonice prelungite (timp de mai multe ore) în mușchii netezi, cu un consum foarte scăzut de energie. Stimularea continuă necesară, de natură nervoasă sau hormonală, este foarte redusă.

Relația stres-relaxare în mușchiul neted. O altă caracteristică importantă a mușchilor netezi, în special a celor unitari de la nivelul viscerelor cavitare, este capacitatea acestora de a reveni la *forța* inițială a contracției după câteva secunde sau minute de la încetarea întinderii sau scurtării lor. De exemplu, o creștere bruscă a volumului lichidian la nivelul vezicii urinare, cu elongarea consecutivă a mușchiului neted din peretele vezical, determină o creștere rapidă a presiunii intravezicale. Totuși, în perioada imediat următoare, între 15 secunde și aproximativ 1 minut, cu toate că peretele vezical continuă să fie întins, presiunea revine la o valoare aproape identică cu cea inițială. Ulterior, când volumul este crescut din nou, se produce același efect.

Invers, atunci când volumul este redus brusc, presiunea scade inițial foarte mult, însă crește după câteva secunde sau minute la valoarea inițială sau în jurul acestei valori. Aceste fenomene sunt denumite *relaxare la stres*, respectiv *relaxare la stres inversă*. Importanța lor constă în faptul că, exceptând unele perioade foarte scurte, permit unui organ cavitar să mențină aproximativ aceeași presiune intraluminală, în ciuda variațiilor mari, pe termen lung, ale volumului.

REGLAREA CONTRACȚIEI DE CĂTRE IONII DE CALCIU

La fel ca în cazul mușchilor scheletici, stimulul declanșator al majorității contracțiilor mușchilor netezi este reprezentat de creșterea concentrației intracelulare a ionilor de calciu. Aceasta poate fi cauzată în diferitele tipuri de mușchi netezi prin stimulare nervoasă, stimulare hormonală, elongarea fibrei sau chiar prin modificarea mediului chimic din jurul fibrei.

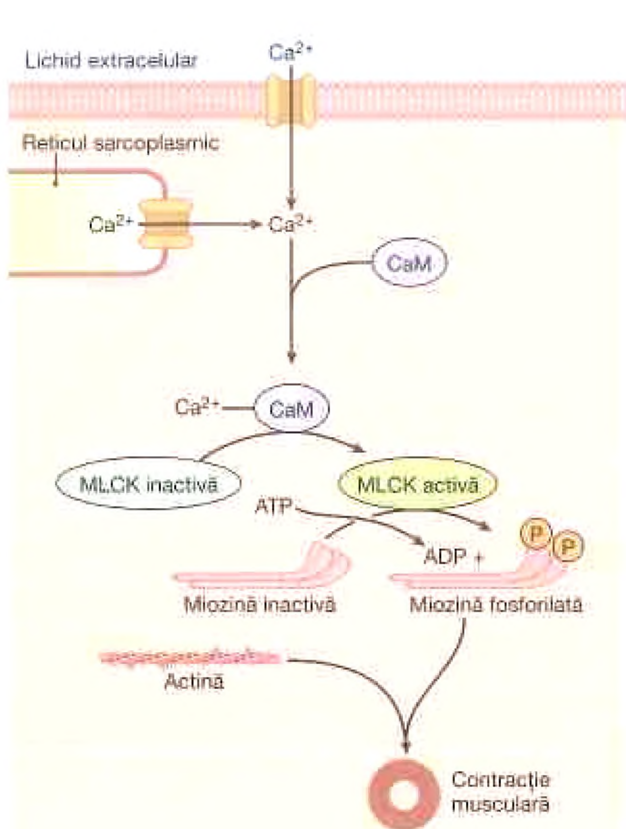


Figura 8-3. Concentrația intracelulară a ionilor de calciu *(Ca^{2+})* crește atunci când ionii de calciu pătrund în celulă prin canalele membranare de calciu sau când sunt eliberați din reticulul sarcoplasmic. Ca^{2+} se leagă la calmodulină *(CaM)*, formând complexul Ca^{2+}–CaM, care activează ulterior kinaza lanțului ușor miozinic *(MLCK – myosin light chain kinase)*. MLCK activă fosforilează lanțul ușor miozinic, determinând atașarea capului miozinei la filamentul de actină și contracția mușchiului neted. ADP – adenozin difosfat, ATP – adenozin trifosfat, P – fosfat.

Mușchii netezi nu conțin troponină, proteina reglatoare care este activată de ionii de calciu și produce contracția mușchilor scheletici. În schimb, contracția mușchilor netezi este activată printr-un mecanism complet diferit, așa cum va fi prezentat în continuare.

Ionii de calciu se combină cu calmodulina activând miozin-kinaza și fosforilarea capului miozinei. În locul troponinei, celulele musculare netede conțin o mare cantitate dintr-o altă proteină reglatoare numită *calmodulină* (**Figura 8-3**). Cu toate că această proteină este asemănătoare troponinei, diferă în ceea ce privește modul în care declanșează contracția. Calmodulina inițiază contracția prin activarea punților transversale miozinice. Activarea și contracția se derulează respectând următoarea secvență:

1. Concentrația ionilor de calciu din lichidul intracelular al fibrei musculare netede crește ca urmare a influxului din lichidul extracelular prin canalele de calciu și/sau a eliberării din reticulul sarcoplasmic.
2. Ionii de calciu se leagă reversibil de calmodulină.

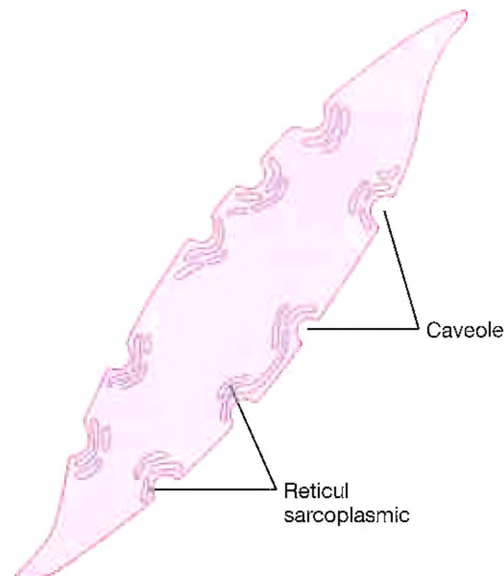


Figura 8-4. Tubulii reticulului sarcoplasmic de la nivelul unei fibre musculare netede de dimensiuni mari, observându-se raporturile dintre aceștia și invaginațiile membranei celulare numite *caveole*.

3. Complexul calmodulină–calciu se leagă și activează *kinaza lanțului ușor miozinic (MLCK)*, o enzimă fosforilantă.
4. Unul dintre lanțurile ușoare ale fiecărui cap miozinic, numit *lanț reglator*, este fosforilat de miozin-kinază. Atunci când lanțul nu este fosforilat, nu se produce fenomenul de atașare și desprindere ciclică a capului miozinic de filamentul de actină. Însă atunci când lanțul reglator este fosforilat, capul miozinic are capacitatea de a se lega ciclic de filamentul de actină și de a-l "atrage", la fel ca în cazul mușchilor scheletici, producând astfel contracția musculară.

Sursa ionilor de calciu care declanșează contracția

Cu toate că procesul contractil de la nivelul mușchilor netezi, la fel ca în cazul mușchilor scheletici, este activat de ionii de calciu, sursa acestor ioni este diferită. O diferență importantă este reprezentată de faptul că reticulul sarcoplasmic, care asigură practic toți ionii de calciu necesari pentru contracția mușchilor scheletici, este slab dezvoltat în majoritatea mușchilor netezi. În schimb, aproape toți ionii de calciu care declanșează contracția pătrund în celula musculară din lichidul extracelular în timpul potențialului de acțiune sau în urma unui stimul de altă natură. Altfel spus, concentrația ionilor de calciu în lichidul extracelular este mai mare de 10^{-3} molar, în comparație cu mai puțin de 10^{-7} molar în interiorul celulei musculare netede; această diferență determină difuzarea rapidă a ionilor de calciu din lichidul extracelular în celulă atunci când canalele de calciu se deschid. Durata acestei difuziuni este cuprinsă între 200 și 300 milisecunde, fiind numită *perioadă de latență* înainte de inițierea contracției. Această perioadă de latență este de aproximativ 50 de ori mai mare în mușchii netezi comparativ cu mușchii scheletici.

Rolul reticulului sarcoplasmic din fibrele musculare netede. În **Figura 8-4** sunt prezentați câțiva tubuli slab dezvoltați ai reticulului sarcoplasmic, dispuși în apropierea membranei celulare în unele celule musculare netede mari. În vecinătatea acestor tubuli se găsesc mici invaginații ale membranei celulare denumite *caveole*. Caveolele sugerează existența unui sistem analog sistemului tubulilor transversali din mușchii scheletici. Atunci când un potențial de acțiune este transmis la nivelul unei caveole, se presupune că aceasta determină eliberarea ionilor de calciu din tubulii învecinați ai reticulului sarcoplasmic, în aceeași manieră în care potențialele de acțiune ajunse la nivelul tubulilor transversali determină eliberarea ionilor de calciu din tubulii longitudinali ai reticulului sarcoplasmic din mușchii scheletici. În general, cu cât reticulul sarcoplasmic din fibra musculară netedă este mai bine dezvoltat, cu atât aceasta se contractă mai rapid.

Contracția mușchiului neted este dependentă de concentrația extracelulară a ionilor de calciu. Deși modificarea concentrației ionilor de calciu din lichidul extracelular are un efect redus asupra forței de contracție în mușchii scheletici, situația este diferită pentru majoritatea mușchilor netezi. Atunci când concentrația ionilor de calciu din lichidul extracelular scade la aproximativ 1/3-1/10 din valoarea normală, contracția mușchilor netezi de obicei încetează. Ca urmare, forța contracției mușchilor netezi este ,în mod obișnuit, strâns dependentă de concentrația extracelulară a ionilor de calciu.

Relaxarea mușchiului neted necesită participarea pompei de calciu. Pentru relaxarea unui mușchi neted după ce acesta s-a contractat, ionii de calciu trebuie să fie îndepărtați din lichidul intracelular. Aceasta se realizează prin activitatea unei *pompe de calciu* care pompează ionii de calciu în afara fibrei musculare netede, înapoi în lichidul extracelular, sau în reticulul sarcoplasmic, dacă acesta este prezent (**Figura 8-5**). Această pompă necesită prezența ATP-ului și funcționează lent în comparație cu pompa rapidă de la nivelul reticulului sarcoplasmic din mușchii scheletici. De aceea, o singură contracție a unui mușchi neted are adesea o durată de câteva secunde în loc de câteva sutimi sau zecimi de secundă, cum este în cazul mușchilor scheletici.

Terminarea contracției – rolul miozin fosfatazei. Relaxarea musculară se produce atunci când canalele de calciu se închid, iar pompa de calciu expulzează ionii de calciu din lichidul intracelular în exteriorul celulei. Atunci când concentrația ionilor de calciu scade sub nivelul critic, procesul descris anterior se inversează automat, cu excepția fosforilării capului miozinic. Pentru inversare este necesară o altă enzimă, *miozin fosfataza* (**Figura 8-5**), localizată în citosolul celulelor musculare netede, enzimă care care îndepărtează radicalul fosfat din lanțul reglator. Apoi ciclul se oprește, iar contracția încetează. Astfel, intervalul necesar pentru relaxarea contracției musculare este determinat într-o mare măsură de cantitatea de miozin fosfatază activă dintr-o celulă.

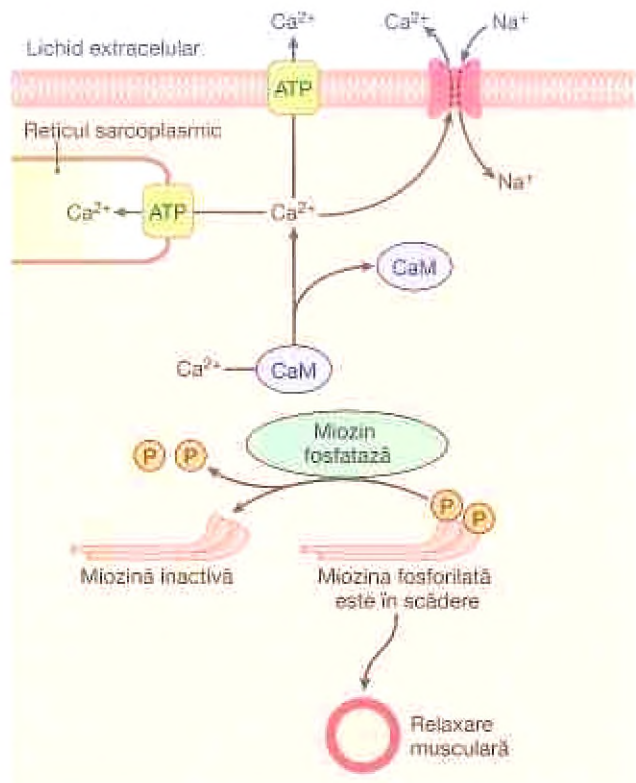


Figura 8-5. Relaxarea mușchiului neted are loc atunci când concentrația ionilor de calciu *(Ca^{2+})* scade sub un nivel critic ca urmare a pompării Ca^{2+} în exteriorul celulei sau în interiorul reticulului sarcoplasmic. Ca^{2+} este apoi eliberat de calmodulină *(CaM)*, iar miozin fosfataza îndepărtează radicalul fosfat atașat de lanțul ușor miozinic, determinând detașarea capului miozinic de filamentul de actină și relaxarea mușchiului neted. ADP, adenozin difosfat; ATP, adenozin trifosfat; Na^+, sodiu; P, fosfat.

Un posibil mecanism al reglării fenomenului de fixare a contracției. Datorită importanței fenomenului de fixare în mușchii netezi și deoarece fenomenul permite menținerea pe termen lung a tonusului musculaturii netede la nivelul multor organe fără consum masiv de energie, există mai multe posibile explicații ale acestuia. Printre numeroasele mecanisme care au fost postulate, unul dintre cele mai simple este prezentat în continuare.

Atunci când atât miozin kinaza cât și miozin fosfataza sunt puternic activate, viteza derulării ciclului atașare-detașare a punților transversale și viteza contracției musculare sunt mari. Apoi, pe măsură ce activarea acestor enzime se reduce, frecvența ciclurilor se reduce, însă în același timp inactivarea enzimelor permite capetelor miozinei să rămână atașate la filamentele de actină pe durata unei perioade din ce în ce mai mare din ciclu. Ca urmare, numărul capetelor atașate la nivelul filamentului de actină rămâne crescut. Deoarece acest număr determină forța statică a contracției, tensiunea este menținută sau "fixată"; cu toate acestea, mușchiul utilizează o cantitate foarte mică de energie, deoarece ATP-ul nu este degradat la ADP decât în situația rară în care un cap miozinic se desprinde de actină.

CONTROLUL NERVOS ȘI HORMONAL AL CONTRACȚIEI MUȘCHIULUI NETED

Cu toate că fibrele musculare scheletice sunt stimulate exclusiv de sistemul nervos, contracția mușchilor netezi poate fi stimulată de numeroase tipuri de semnale: stimulare nervoasă, stimulare hormonală, întinderea mușchiului și alte câteva modalități. Această diferență se datorează în principal faptului că membrana mușchilor netezi conține numeroase tipuri de proteine-receptor care pot iniția procesul contractil. Alte tipuri de proteine-receptor inhibă contracția mușchilor netezi; aceasta este o altă diferență față de mușchii scheletici. De aceea, în următoarele paragrafe va fi abordat inițial controlul nervos al contracției mușchilor netezi, iar ulterior controlul hormonal, precum și alte mijloace de reglare a acestora.

JOCȚIUNILE NEUROMUSCULARE ALE MUȘCHILOR NETEZI

Anatomia funcțională a joncțiunilor neuromusculare ale mușchilor netezi. Joncțiunile neuromusculare cu structură înalt organizată întâlnite la nivelul mușchilor scheletici nu sunt regăsite în mușchii netezi. În schimb, *fibrele nervoase autonome* care inervează mușchii netezi se ramifică în general difuz deasupra unui strat de fibre musculare, așa cum este ilustrat în **Figura 8-6.** În cele mai multe cazuri, aceste fibre nu vin în contact direct cu membranele celulare ale fibrelor musculare netede, ci formează așa-numite *joncțiuni difuze* la nivelul cărora eliberează neurotransmițătorii în matricea care tapetează mușchii netezi, la o distanță cuprinsă între câțiva nanometri și câțiva microni de celulele musculare; apoi neurotransmițătorii difuzează către celule. Mai mult, în zonele în care se găsesc mai multe straturi de celule musculare, fibrele nervoase inervează frecvent numai stratul extern, iar stimulul se deplasează de la nivelul acestui strat către straturile interne prin conducerea potențialului de acțiune în masa musculară sau prin difuziunea suplimentară a neurotransmițătorilor.

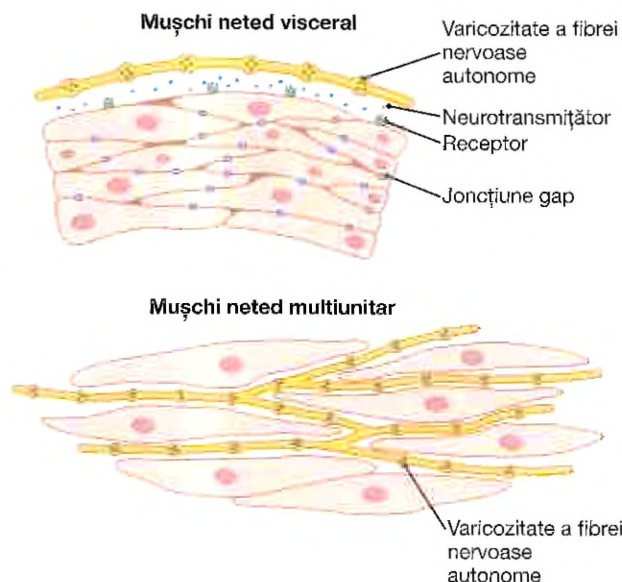


Figura 8-6. Mușchii netezi sunt inervați de fibre nervoase autonome care se ramifică difuz și secretă neurontransmițătorii din numeroasele varicozități. Fibrele musculare netede unitare (viscerale) sunt conectate prin joncțiuni gap, astfel încât depolarizarea se transmite rapid de la o celulă la alta, permițând fibrelor musculare să se contracte ca o singură unitate. În mușchii netezi multiunitari, fiecare fibră este stimulată în mod independent de neurotransmițătorul eliberat din varicozitățile fibrelor nervoase autonome situate în imediata apropiere.

Axonii care inervează fibrele musculare netede nu au ramificații terminale de tipul celor întâlnite la nivelul plăcilor terminale motorii ale fibrelor musculare scheletice. În schimb, majoritatea terminațiilor axonale au numeroase *varicozități* distribuite de-a lungul lor. La nivelul acestora, *celulele Schwann* care acoperă axonii sunt întrerupte, astfel încât neurotransmițătorii pot fi secretați prin pereții varicozităților. În interiorul varicozităților se găsesc vezicule asemănătoare cu cele din placa motorie, conținând substanțe cu rol de neurotransmițător. Însă, spre deosebire de veziculele de la nivelul joncțiunilor din mușchii scheletici, care conțin invariabil *acetilcolină*, veziculele din terminațiile nervoase autonome conțin în unele cazuri *acetilcolină*, în altele *norepinefrină*, iar ocazional și alte substanțe.

În anumite situații, în special în mușchii netezi de tip multiunitar, între varicozități și membrana celulelor musculare există un spațiu de 20-30 nanometri, aceeași dimensiune cu cea a fantei sinaptice din mușchii scheletici. Aceste spații sunt denumite *joncțiuni de contact* și funcționează într-o manieră similară cu joncțiunea neuromusculară; rapiditatea contracției acestor fibre musculare netede este considerabil mai mare decât cea a fibrelor stimulate prin joncțiunile difuze.

Neurotransmițătorii stimulatori și inhibitori secretați la nivelul joncțiunii neuromusculare a mușchilor netezi. Cei mai importanți neurotransmițători secretați de nervii autonomi care inervează mușchii netezi sunt *acetilcolina* și *norepinefrina (noradrenalina)*, însă aceștia nu sunt niciodată secretați de aceleași fibre nervoase. Acetilcolina este un neurotransmițător excitator pentru fibrele musculare netede în unele organe, iar în altele are efect inhibitor. Atunci când acetilcolina stimulează o fibră musculară, norepinefrina are în general efect inhibitor. Invers, atunci când acetilcolina inhibă o fibră musculară, norepinefrina determină stimularea acesteia.

De ce sunt aceste răspunsuri diferite? Atât acetilcolina cât și norepinefrina stimulează sau inhibă mușchii netezi prin legarea inițială de o *proteină-receptor* situată pe suprafața membranei celulei musculare. Există *receptori excitatori* sau *receptori inhibitori*. Tipul de receptor determină efectul inhibitor sau excitator la nivelul mușchiului neted, precum și care dintre cei doi neurotransmițători (acetilcolina sau norepinefrina) acționează la nivelul acestei joncțiuni. Acești receptori sunt prezentați detaliat în Capitolul 61, în relație cu funcționarea sistemului nervos autonom.

POTENȚIALE DE MEMBRANĂ ȘI POTENȚIALE DE ACȚIUNE ÎN MUȘCHIUL NETED

Potențiale membranare în mușchii netezi. Valoarea potențialului membranar care caracterizează mușchii netezi depinde de condițiile musculare din momentul respectiv. În repaus, potențialul intracelular are de obicei o valoare cuprinsă între -50 și -60 milivolți și prin urmare este cu aproximativ 30 de milivolți mai puțin electronegativ decât la nivelul mușchilor scheletici.

Potențiale de acțiune în mușchii netezi unitari. Potențialele de acțiune se produc în mușchii netezi unitari (cum sunt mușchii viscerali) în același mod ca în mușchii scheletici. Aceste potențiale nu apar în mod normal în foarte mulți dintre mușchii netezi multiunitari, așa cum va fi prezentat în cele ce urmează.

Potențialele de acțiune ale mușchilor netezi viscerali sunt de două tipuri: (1) potențiale de vârf sau (2) potențiale de acțiune cu platou.

Potențiale de vârf. Potențialele de vârf tipice, cum sunt cele observate în mușchii scheletici, apar în majoritatea tipurilor de mușchi netezi unitari. Durata acestui tip de potențial de acțiune este cuprinsă între 10 și 50 milisecunde, așa cum este indicat în **Figura 8-7A**. Astfel de potențiale de acțiune pot fi inițiate în multiple moduri, de exemplu prin acțiunea hormonilor asupra mușchiului neted, prin acțiunea unor neurotransmițători provenind din fibrele nervoase, prin întindere sau pot fi generate spontan de fibra musculară, așa cum va fi discutat ulterior.

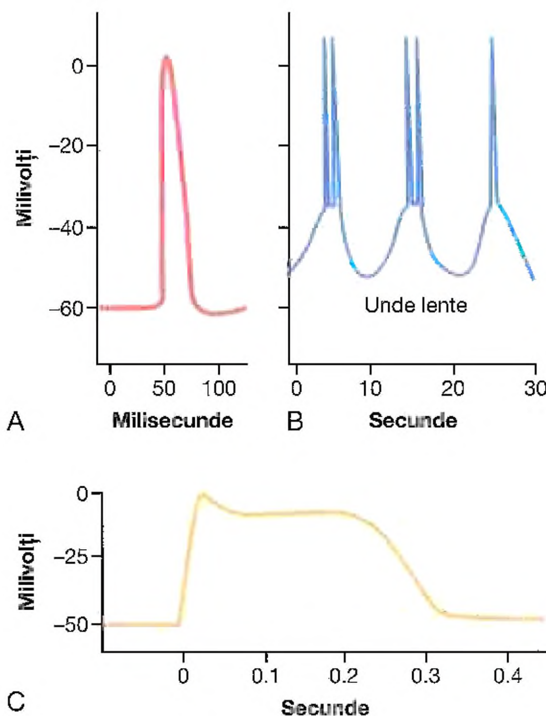


Figura 8-7. Potențial de acțiune tipic, înregistrat la nivelul mușchiului neted (potențial de vârf), declanșat de un stimul extern. **B,** Potențiale de vârf repetitive, declanșate de impulsuri electrice ritmice cu frecvență scăzută, care sunt generate spontan la nivelul mușchiului neted al peretelui intestinal. **C,** Potențial de acțiune cu platou, înregistrat la nivelul unei fibre musculare netede uterine.

Potențiale de acțiune cu platou. În **Figura 8-7C** este prezentat un potențial de acțiune cu platou produs la nivelul unui mușchi neted. Debutul acestui potențial de acțiune este similar cu cel al potențialului de vârf tipic. Totuși, în locul repolarizării rapide a membranei fibrei musculare, repolarizarea se realizează cu o întârziere cuprinsă între câteva sute și 1000 milisecunde (1 secundă). Faza de platou este importantă deoarece pe baza acesteia se explică durata prelungită a contracțiilor din unele tipuri musculare, de exemplu la nivelul ureterelor, uterului (în anumite condiții) și al anumitor tipuri de mușchi netezi vasculari. De asemenea, acesta este tipul de potențial de acțiune întâlnit la nivelul fibrelor musculare cardiace, cu durata prelungită a contracției, așa cum este discutat în Capitolele 9 și 10.

Importanța canalelor de calciu în generarea potențialului de acțiune al mușchilor netezi. Membrana celulară a fibrelor musculare netede prezintă un număr mult mai mare de canale de calciu voltaj-dependente decât membrana fibrelor musculare scheletice, însă are mai puține canale de sodiu. De aceea sodiul participă în mică măsură la generarea potențialului de acțiune în cazul majorității mușchilor netezi. În schimb, fluxul ionilor de calciu către interiorul fibrei musculare este în cea mai mare parte responsabil de producerea potențialului de acțiune. Acesta se produce în aceeași manieră autoîntreținută întâlnită în cazul canalelor de sodiu de la nivelul fibrelor nervoase și al fibrelor musculare scheletice. Totuși, canalele de calciu se deschid mult mai lent decât canalele de sodiu și rămân deschise mai mult timp. Acest comportament este în mare parte responsabil de durata lungă a potențialelor cu platou generate la nivelul unora dintre fibrele musculare netede.

O altă caracteristică importantă a influxului de ioni de calciu în celulă pe parcursul potențialului de acțiune este reprezentată de posibilitatea acestora de a acționa direct asupra mecanismului contractil, declanșând producerea contracției. Astfel, calciul îndeplinește simultan două funcții.

Potențiale cu unde lente din mușchii netezi unitari și generarea spontană a potențialelor de acțiune. La nivelul anumitor mușchi netezi este întâlnit fenomenul de autoexcitare. În acest caz, potențialele de acțiune sunt generate de celulele musculare netede în absența unui stimul extrinsec. Fenomenul se asociază frecvent cu prezența unui potențial de membrană cu *unde lente*. Un astfel de ritm, întâlnit la nivelul intestinului, este prezentat în **Figura 8-7B**. Undele lente nu reprezintă potențialul de acțiune. Cu alte cuvinte, nu reprezintă un proces autoîntreținut care se propagă progresiv de-a lungul membranelor fibrelor musculare. În schimb, reprezintă o proprietate locală a fibrelor musculare netede care alcătuiesc masa musculară.

Cauza ritmului cu unde lente nu este cunoscută. S-a sugerat că undele lente sunt determinate de creșterea și descreșterea activității de pompare a ionilor pozitivi (probabil ioni de sodiu) în afara celulei prin membrana fibrei musculare; altfel spus, potențialul de membrană devine mai negativ atunci când ionii de sodiu sunt pompați rapid și mai puțin negativ atunci când pompa de sodiu este mai puțin activă. O altă ipoteză sugerează creșterea și descreșterea ritmică a conductanței canalelor ionice.

Undele lente sunt importante deoarece, atunci când acestea sunt suficient de puternice, pot iniția potențiale de acțiune. Undele lente ca atare nu pot determina contracția musculară. Totuși, atunci când vârful potențialului negativ al undei lente de la interiorul membranei celulare se deplasează către valori pozitive, crescând de la -60 la aproximativ -35 milivolți (valoarea prag aproximativă pentru declanșarea potențialelor de acțiune din majoritatea mușchilor netezi viscerali), apare un potențial de acțiune care se propagă în toată masa musculară și apoi se produce contracția. Acest efect este demonstrat în **Figura 8-7B**, unde se observă că la fiecare vârf al unei unde lente se produc unul sau mai multe potențiale de acțiune. Secvențele repetitive ale potențialelor de acțiune stimulează contracția ritmică a masei musculare netede. De aceea undele lente sunt denumite *unde pacemaker*. În Capitolul 63 se va vedea că această activitate de tip pacemaker controlează contracțiile ritmice intestinale.

Excitația mușchilor netezi viscerali în urma întinderii musculare. Atunci când întinderea mușchilor netezi viscerali (unitari) este suficient de mare, sunt generate de obicei potențiale de acțiune spontane. Acestea sunt rezultatul combinației dintre (1) potențialele cu unde lente și (2) reducerea în ansamblu a negativității potențialului membranar ca urmare a întinderii. Acest răspuns la întindere permite peretelui intestinal, atunci când este elongat excesiv, să se contracte automat și ritmic. De exemplu, atunci cînd intestinul este supraîncărcat, contracțiile automate locale declanșează unde peristaltice care deplasează conținutul departe de zona destinsă excesiv, de obicei în direcția regiunii anale.

DEPOLARIZAREA MUȘCHILOR NETEZI MULTIUNITARI ÎN ABSENȚA POTENȚIALELOR DE ACȚIUNE

Fibrele musculare netede ale mușchilor netezi multiunitari (precum mușchii irisului sau mușchii piloerectori) se contractă în mod normal ca răspuns la stimuli nervoși. Terminațiile nervoase secretă acetilcolină în cazul unor mușchi netezi multiunitari și norepinefrină în cazul altora. În ambele cazuri, neurotransmițătorul determină depolarizarea membranei fibrelor musculare netede, care la rândul său inițiază contracția. De obicei nu se produc potențiale de acțiune, deoarece fibrele sunt prea mici pentru a genera unul (atunci când potențialele de acțiune se formează la nivelul *mușchilor netezi unitari viscerali*, este necesară depolarizarea simultană a 30-40 de fibre musculare netede înainte de producerea unui potențial de acțiune autopropagat). Cu toate acestea, în celulele musculare netede mici, chiar și în absența unui potențial de acțiune, depolarizarea locală (denumită *potențial joncțional*) determinată de neurotransmițătorul eliberat de terminațiile nervoase se propagă "pe cale electrotonică" de-a lungul întregii fibre și este suficientă pentru a asigura producerea contracției musculare.

Capacitatea factorilor tisulari locali și a hormonilor de a produce contracția mușchiului neted în absența potențialelor de acțiune

Probabil jumătate dintre contracțiile mușchilor netezi sunt inițiate de factori stimulatori care acționează direct asupra sistemului contractil, în absența unor potențiale de acțiune. Cele două categorii care cuprind factorii implicați cel mai frecvent în declanșarea contracției, cu excepția factorilor nervoși și a potențialelor de acțiune, sunt (1) factorii chimici tisulari locali și (2) diverși hormoni.

Contracția mușchilor netezi ca răspuns la factori chimici tisulari locali. În Capitolul 17 va fi discutat controlul contracției la nivelul arteriolelor, metaarteriolelor și al sfincterelor precapilare. Cele mai mici dintre aceste vase prezintă o inervație foarte redusă sau chiar absentă. Cu toate acestea, mușchii lor netezi au o capacitate contractilă înaltă și răspund rapid la variațiile condițiilor chimice locale din lichidul interstițial înconjurător și la elongarea determinată de modificările presiunii sangvine.

În repaus, multe dintre aceste vase mici de sânge rămân închise. Însă atunci când la nivel tisular este necesar un aport suplimentar de sânge, numeroși factori determină relaxarea peretelui vascular, realizând creșterea fluxului sangvin. În acest fel, un sistem local puternic de feedback controlează aportul sangvin tisular. Unii dintre factorii specifici de control sunt următorii:

1. Lipsa oxigenului în țesuturile locale determină relaxarea mușchilor netezi, cu producerea consecutivă a vasodilatației.
2. Dioxidul de carbon în exces produce vasodilatație.
3. Creșterea concentrației ionilor de hidrogen determină vasodilatație.

Adenozina, acidul lactic, creșterea concentrației ionilor de potasiu, scăderea concentrației ionilor de calciu și creșterea temperaturii corpului sunt factori care pot duce la apariția vasodilatației locale. Scăderea presiunii sangvine, prin scăderea întinderii fibrelor musculare netede, cauzează de asemenea dilatația vaselor sangvine mici.

Efectele hormonilor asupra contracției mușchilor netezi. Majoritatea hormonilor circulanți afectează într-o oarecare măsură contracția mușchilor netezi, iar unii hormoni au efecte profunde. Printre cei mai importanți hormoni din această categorie se numără *norepinefrina*, *epinefrina*, *angiotensina II*, *endotelina*, *vasopresina*, *oxitocina*, *serotonina* și *histamina*.

Un hormon determină contracția unui mușchi neted atunci când membrana celulelor musculare conține *receptori hormonali excitatori* corespunzători. Reciproc, hormonul determină inhibiția dacă membrana conține *receptori hormonali inhibitori.*

Mecanismele excitației sau inhibiției mușchilor netezi de către hormoni sau factori tisulari locali. Unii receptori hormonali din membrana fibrelor musculare netede determină deschiderea unor canale pentru ionii de sodiu sau de calciu, cu depolarizarea consecutivă a membranei, la fel ca și în cazul stimulării nervoase. Uneori se produc potențiale de acțiune sau potențialele preexistente pot fi amplificate. În alte situații, depolarizarea se produce în absența potențialelor de acțiune și permite pătrunderea în celulă a ionilor de calciu și, implicit, producerea contracției.

Invers, inhibiția apare atunci când hormonul (sau alt factor tisular) determină *închiderea canalelor de sodiu și de calciu*, împiedicând astfel pătrunderea în celulă a acestor ioni pozitivi; inhibiția se produce de asemenea prin *deschiderea canalelor de potasiu* (care în mod normal sunt închise), permițând astfel ionilor de potasiu să difuzeze în exteriorul celulei. Ambele efecte accentuează încărcarea negativă din interiorul celulei musculare, stare denumită *hiperpolarizare*, fapt care inhibă puternic contracția musculară.

Uneori, contracția mușchilor netezi sau inhibiția acestora este inițiată de hormoni, fără nicio modificare directă a potențialului de membrană. În aceste situații, hormonul poate activa un receptor membranar care nu deschide canale ionice, ci determină o modificare internă a fibrei musculare, precum eliberarea de ioni de calciu de la nivelul reticulului sarcoplasmic; creșterea concentrației intracitosolice a calciului determină contracția musculară. În cazul inhibării contracției, există alte mecanisme activate în urma legării hormonilor la receptori specifici, cum sunt activarea enzimelor *adenilat ciclază* sau *guanilat ciclază* de la nivelul membranei celulare; porțiunile care proemină în interiorul celulelor sunt cuplate cu aceste enzime, determinând formarea de *adenozin monofosfat ciclic* (AMPc) sau *guanozin monofosfat ciclic* (GMPc), substanțe cunoscute ca *mesageri secunzi.* AMPc și GMPc au numeroase efecte, unul dintre acestea fiind modificarea gradului de fosforilare pentru mai multe enzime care inhibă indirect contracția. Pompa care deplasează ionii de calciu din sarcoplasmă în reticulul sarcoplasmic este activată, la fel ca și pompa de la nivelul membranei celulare care deplasează ionii de calciu în afara celulei; aceste efecte determină scăderea concentrației ionilor de calciu în sarcoplasmă, contracția fiind astfel inhibată.

Mușchii netezi manifestă o diversitate considerabilă în ceea ce privește modalitățile de inițiere a contracției sau a relaxării ca răspuns la diferiți hormoni, neurotransmițători și alte substanțe. În unele cazuri, aceeași substanță poate determina relaxare sau contracție în funcție de mușchii implicați. De exemplu, norepinefrina inhibă contracția mușchilor netezi intestinali, dar stimulează contracția mușchilor netezi din pereții vaselor sangvine.

Bibliografie

A se vedea și Bibliografia de la Capitolele 5 și 6.

Amberg GC, Navedo MF: Calcium dynamics in vascular smooth muscle. Microcirculation 20:281, 2013.

Behringer EJ, Segal SS: Spreading the signal for vasodilatation: implications for skeletal muscle blood flow control and the effects of aging. J Physiol 590:6277, 2012.

Berridge MJ: Smooth muscle cell calcium activation mechanisms. J Physiol 586:5047, 2008.

Blaustein MP, Lederer WJ: Sodium/calcium exchange: its physiological implications. Physiol Rev 79:763, 1999.

Cheng H, Lederer WJ: Calcium sparks. Physiol Rev 88:1491, 2008.

Davis MJ: Perspective: physiological role(s) of the vascular myogenic response. Microcirculation 19:99, 2012.

Drummond HA, Grifoni SC, Jernigan NL: A new trick for an old dogma: ENaC proteins as mechanotransducers in vascular smooth muscle. Physiology (Bethesda) 23:23, 2008.

Hill MA, Meininger GA: Arteriolar vascular smooth muscle cells: mechanotransducers in a complex environment. Int J Biochem Cell Biol 44:1505, 2012.

Huizinga JD, Lammers WJ: Gut peristalsis is governed by a multitude of cooperating mechanisms. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 296:G1, 2009.

Kauffenstein G, Laher I, Matrougui K, et al: Emerging role of G protein-coupled receptors in microvascular myogenic tone. Cardiovasc Res 95:223, 2012.

Morgan KG, Gangopadhyay SS: Cross-bridge regulation by thin filament-associated proteins. J Appl Physiol 91:953, 2001.

Sanders KM, Koh SD, Ro S, Ward SM: Regulation of gastrointestinal motility—insights from smooth muscle biology. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 9:633, 2012.

Somlyo AP, Somlyo AV: Ca^{2+} sensitivity of smooth muscle and nonmuscle myosin II: modulated by G proteins, kinases, and myosin phosphatase. Physiol Rev 83:1325, 2003.

van Breemen C, Fameli N, Evans AM: Pan-junctional sarcoplasmic reticulum in vascular smooth muscle: nanospace Ca^{2+} transport for site- and function-specific Ca^{2+} signalling. J Physiol 591:2043, 2013.

Walker JS, Wingard CJ, Murphy RA: Energetics of crossbridge phosphorylation and contraction in vascular smooth muscle. Hypertension 23:1106, 1994.

Wamhoff BR, Bowles DK, Owens GK: Excitation-transcription coupling in arterial smooth muscle. Circ Res 98:868, 2006.

Webb RC: Smooth muscle contraction and relaxation. Adv Physiol Educ 27:201, 2003.

Yamin R, Morgan KG: Deciphering actin cytoskeletal function in the contractile vascular smooth muscle cell. J Physiol 590:4145, 2012.



III

PARTEA

Inima

CUPRINS

Mușchiul cardiac. Funcția de pompă a inimii și funcția valvelor cardiace

Discuția despre cord și sistemul circulator începe odată cu acest capitol. Cordul, așa cum este reprezentat în **Figura 9-1**, este de fapt format din două pompe distincte: *inima dreaptă* care pompează sângele către plămâni și *inima stângă* care asigură fluxul sangvin pentru celelalte organe și țesuturi din organism, prin pomparea sângelui în circulația sistemică. La rândul lor, fiecare dintre aceste două inimi este o pompă bicamerală pulsatilă compusă dintr-un *atriu* și un *ventricul*. Fiecare atriu este o pompă slabă pentru ventriculul corespondent și facilitează deplasarea sângelui spre ventricul. Cele două ventricule asigură forța principală pentru pomparea sângelui fie (1) prin circulația pulmonară, de către ventriculul drept, fie (2) prin circulația sistemică, de către ventriculul stâng.

Mecanisme cardiace specializate stau la baza succesiunii continue a contracțiilor inimii - denumită *ritmicitate cardiacă* – și transmit potențialele de acțiune prin mușchiul cardiac pentru a produce bătaia ritmică a cordului. Acest sistem ritmic de control este descris în Capitolul 10. În capitolul de față este explicată funcția de pompă a cordului, începând cu caracteristicile distincte ale mușchiului cardiac.

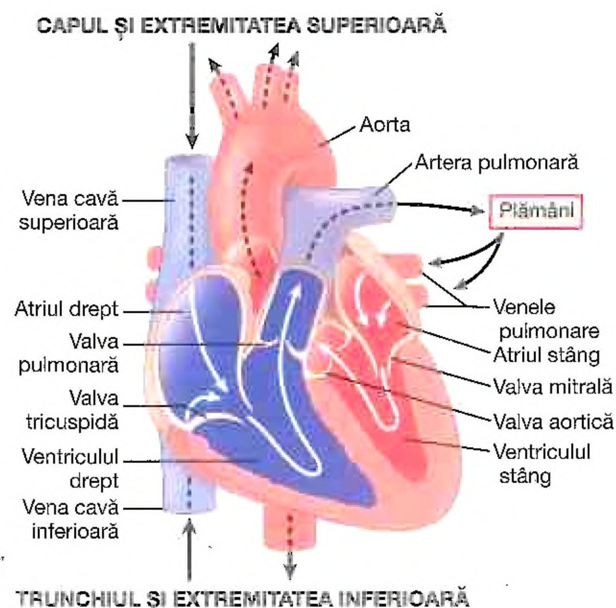


Figura 9-1. Structura cordului și circulația sângelui prin cavitățile și valvele inimii.

FIZIOLOGIA MUȘCHIULUI CARDIAC

Cordul are în componența sa trei tipuri principale de mușchi: *mușchi atrial, mușchi ventricular* și fibrele *musculare specializate excitatorii* și *cu funcție de conducere*. Tipurile de mușchi cardiac atrial și ventricular se contractă în mare măsură ca și mușchiul scheletic, cu excepția faptului că durata contracției este mai lungă. Fibrele specializate excitatorii și de conducere se contractă slab deoarece conțin puține fibre contractile; în schimb, acestea prezintă descărcări electrice automate, ritmice, sub forma potențialelor de acțiune, respectiv conducerea potențialelor de acțiune prin cord, constituind astfel un sistem excitator care controlează bătăile ritmice ale cordului.

ANATOMIA FUNCȚIONALĂ A MUȘCHIULUI CARDIAC

Figura 9-2 ilustrează histologia mușchiului cardiac, care demonstrează aranjamentul reticular al fibrelor mușchiului cardiac cu fibre care se despart, se recombină și se despart din nou. Se observă din această figură faptul că mușchiul cardiac este *striat*, similar cu mușchiul scheletic tipic. Mai mult, mușchiul cardiac are miofibrile tipice care conțin *filamente de actină* și *miozină* aproape identice cu cele ale mușchiului scheletic; aceste filamente sunt dispuse unul lângă celălalt și glisează unul de-a lungul celuilalt în timpul contracției, la fel ca în mușchiul scheletic (vezi Capitolul 6). Așa cum se va vedea, mușchiul cardiac diferă de mușchiul scheletic prin alte caracteristici.

Mușchiul cardiac este un sincițiu. Ariile întunecate care intersectează fibrele musculare cardiace din **Figura 9-2** sunt denumite *discuri intercalare*; acestea sunt de fapt membrane celulare care separă celulele individuale ale mușchiului cardiac una de cealaltă. Prin urmare, fibrele musculare cardiace sunt formate din multiple celule individuale conectate în serie și în paralel una cu cealaltă.

La nivelul fiecărui disc intercalar, membranele celulare fuzionează una cu cealaltă într-un mod prin care acestea formează joncțiuni "comunicante" permeabile (joncțiuni de tip gap), care permit difuziunea rapidă a ionilor. Prin urmare, din punct de vedere funcțional, ionii se deplasează cu

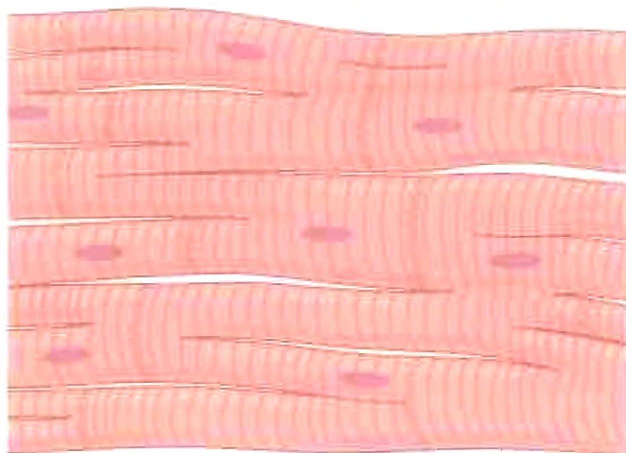


Figura 9-2. Interconectarea de tip sincițial a fibrelor mușchiului cardiac.

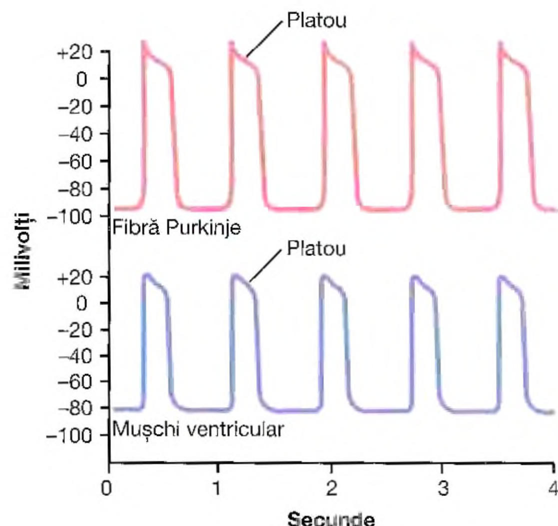


Figura 9-3. Potențialele de acțiune ritmice (exprimate în milivolți) înregistrate cu ajutorul microelectrozilor într-o fibră Purkinje și o fibră musculară ventriculară.

ușurință în fluidul intracelular, de-a lungul axelor longitudinale ale fibrelor musculare cardiace, potențialele de acțiune propagându-se astfel cu ușurință de la o celulă musculară cardiacă la următoarea prin discurile intercalare. În consecință, mușchiul cardiac este un *sincițiu*, format dintr-o multitudine de celule musculare cardiace interconectate într-o asemenea măsură, încât atunci când una dintre aceste celule este excitată, potențialul de acțiune se transmite cu rapiditate la toate celelalte celule.

Cordul este format de fapt din două sinciții: *sincițiul atrial*, care constituie pereții celor două atrii și *sincițiul ventricular*, care constituie pereții celor două ventricule. Atriile sunt separate de ventricule prin țesut fibros care înconjoară deschiderile valvulare atrio-ventriculare (A-V) situate între atrii și ventricule. În mod normal, potențialele nu sunt conduse direct din sincițiul atrial în sincițiul ventricular prin acest țesut fibros. Aceste potențiale sunt conduse exclusiv printr-un sistem de conducere specializat numit *fascicul atrio-ventricular (A-V)*, un fascicul de fibre de conducere cu diametrul de câțiva milimetri și care va fi descris în detaliu în Capitolul 10.

Această diviziune a mușchiului cardiac în două sinciții funcționale permite atriilor să se contracte cu puțin timp înaintea contracției ventriculelor, lucru cu importanță deosebită pentru eficiența funcției de pompă a inimii.

POTENȚIALELE DE ACȚIUNE ÎN MUȘCHIUL CARDIAC

Valoarea medie a *potențialului cardiac* înregistrat într-o fibră musculară ventriculară, reprezentat grafic în **Figura 9-3**, este de aproximativ 105 mV, fapt ce semnifică o creștere a potențialului intracelular de la o valoare negativă de -85 mV între bătăi, la o valoare ușor pozitivă de circa +20 mV înregistrată în cursul fiecărei bătăi. După o creștere inițială abruptă (*vârf*), membrana se menține depolarizată pentru aproximativ 0,2 secunde, apoi manifestă o fază de *platou*, urmată de o repolarizare rapidă la sfârșitul platoului. Prezența fazei de platou în potențialul de acțiune conduce la o durată de 15 ori mai mare a contracției mușchiului cardiac ventricular, comparativ cu mușchiul scheletic.

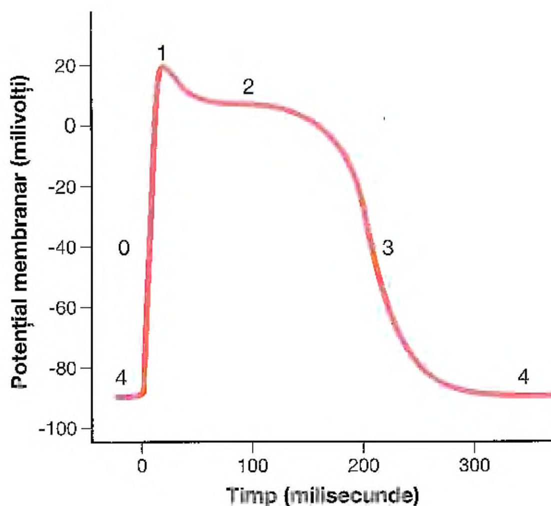
Care sunt factorii care produc potențialul de acțiune lung și platoul? De ce potențialul de acțiune al mușchiului cardiac este atât de lung și de ce are o fază de platou, în timp ce mușchiul scheletic nu? Răspunsurile la aceste întrebări, fundamentate biofizic, au fost prezentate în Capitolul 5, dar reluarea succintă a acestora este necesară și în acest capitol.

Cel puțin două diferențe majore între proprietățile membranei celulelor mușchiului cardiac și ale mușchiului scheletic sunt responsabile pentru potențialul de acțiune mai lung și pentru faza de platou prezente în cazul mușchiului cardiac. În primul rând, *potențialul de acțiune al mușchiului scheletic* este cauzat aproape în totalitate de deschiderea bruscă a unui număr mare de *canale de sodiu rapide*, ceea ce permite pătrunderea unui număr enorm de ioni de sodiu din lichidul extracelular în fibra musculară scheletică. Aceste canale sunt denumite canale "rapide" deoarece se mențin deschise numai pentru câteva miimi de secundă, pentru ca apoi să se închidă brusc. La sfârșitul acestei închideri se produce repolarizarea, iar potențialul de acțiune ia sfârșit într-o altă miime de secundă.

În cazul mușchiului cardiac, potențialul de acțiune este cauzat de deschiderea a două tipuri de canale: (1) aceleași *canale de sodiu rapide, voltaj-dependente* regăsite și la nivelul mușchiului scheletic și (2) o categorie complet diferită, reprezentată de *canale de calciu de tip L (canale lente de calciu)*, denumite și *canale calciu-sodiu*. Această a doua categorie de canale este diferită de canalele de sodiu rapide prin faptul că se deschid mai lent și, fapt mai important, se mențin deschise pentru mai multe zecimi de secundă. În acest timp, o mare cantitate de ioni de calciu și sodiu se deplasează prin aceste canale spre interiorul fibrei musculare cardiace, fapt care menține depolarizarea o perioadă mai

lungă de timp, *cauzând platoul* descris în potențialul de acțiune. În plus, influxul de ioni de calciu din cursul acestei faze de platou activează procesul contractil muscular, în timp ce ionii de calciu care produc contracția mușchiului scheletic provin din reticulul sarcoplasmic intracelular.

A doua diferență funcțională majoră între mușchiul cardiac și cel scheletic, responsabilă atât pentru potențialul de acțiune prelungit cât și pentru platoul acestuia, este faptul că imediat după debutul potențialului de acțiune, permeabilitatea membranei celulelor mușchiului cardiac pentru ionii de potasiu *scade* de aproximativ cinci ori, efect care nu se produce la nivelul mușchiului scheletic. Această permeabilitate scăzută pentru potasiu poate fi consecința influxului crescut de ioni de calciu prin canalele de calciu descrise mai sus. Indiferent de cauză, permeabilitatea scăzută pentru potasiu scade semnificativ efluxul ionilor de potasiu încărcați pozitiv în cursul platoului potențialului de acțiune și, prin urmare, previne revenirea precoce a voltajului potențialului de acțiune la nivelul de repaus. Atunci când canalele lente calciu-sodiu se închid la finalul celor 0,2-0,3 secunde, iar influxul ionilor de calciu și sodiu încetează, permeabilitatea membranei pentru ionii de potasiu crește de asemenea rapid; această pierdere rapidă de potasiu din fibra musculară conduce la revenirea rapidă a potențialului de membrană la nivelul de repaus și, implicit, la încheierea potențialului de acțiune.



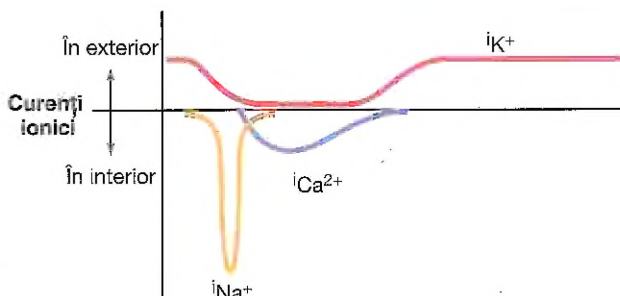


Figura 9-4. Fazele potențialului de acțiune al celulei cardiace a mușchiului ventricular asociate cu fluxurile de curenți pentru sodiu ($^{i}Na^+$), calciu ($^{i}Ca^{2+}$), și potasiu ($^{i}K^+$).

Rezumat al fazelor potențialului de acțiune al fibrei musculare cardiace. Figura 9-4 rezumă fazele potențialului de acțiune din fibra musculară cardiacă și fluxurile de ioni specifice fiecărei faze.

Faza 0 (depolarizarea), se deschid canalele de sodiu rapide. Atunci când celula cardiacă este stimulată și se depolarizează, potențialul de membrană devine mai pozitiv. Canalele de sodiu voltaj-dependente (canalele de sodiu rapide) se deschid și permit un influx rapid de sodiu în celulă, depolarizând-o. Potențialul de membrană atinge o valoare de aproximativ +20 mV, înainte ca aceste canale să se închidă.

Faza 1 (repolarizarea inițială), se închid canalele de sodiu rapide. Se închid canalele de sodiu, celula începe să se repolarizeze, iar ionii de potasiu părăsesc celula prin canalele de potasiu deschise.

Faza 2 (platoul), se deschid canalele de calciu și se închid canalele de potasiu rapide. Apare o repolarizare inițială ușoară, apoi potențialul de acțiune ajunge la platou ca rezultat al (1) permeabilității crescute pentru ionii de calciu și (2) scăderii permeabilității pentru ionii de potasiu. Canalele de calciu voltaj-dependente se deschid lent în fazele 1 și 0, iar calciul pătrunde în celulă. Ulterior se închid canalele de potasiu, iar combinația dintre scăderea efluxului ionilor de potasiu și creșterea influxului ionilor de calciu duce la platoul potențialului de acțiune.

Faza 3 (repolarizarea rapidă), se închid canalele de calciu și se deschid canalele lente de potasiu. Închiderea canalelor de calciu și creșterea permeabilității pentru ionii de potasiu permit ieșirea rapidă din celulă a ionilor de potasiu, încheierea platoului și revenirea potențialului de membrană la valoarea de repaus.

Faza 4 (potențialul membranar de repaus) are o valoare medie de aproximativ -90 mV.

Viteza conducerii semnalului în mușchiul cardiac. Viteza de conducere a semnalului potențialului de acțiune excitator de-a lungul *fibrelor musculare atriale și ventriculare* este de aproximativ 0,3-0,5 m/sec sau de aproximativ 1/250 din viteza înregistrată în fibrele nervoase mari și aproximativ 1/10 din viteza înregistrată în fibrele musculare scheletice. Viteza de conducere în sistemul de conducere specializat al cordului – în *fibrele Purkinje* - este de fapt de până la 4 m/sec în cele mai multe zone ale sistemului, fapt ce permite conducerea destul de rapidă a semnalului excitator spre diferite arii ale cordului, așa cum este explicat în Capitolul 10.

Perioada refractară a mușchiului cardiac. Mușchiul cardiac, similar tuturor țesuturilor excitabile, este refractar la stimulare în cursul potențialului de acțiune. Prin urmare, perioada refractară a cordului este definită prin intervalul de timp (după cum este ilustrat în Figura 9-5) în care un impuls cardiac normal nu poate reexcita o arie deja excitată a mușchiului cardiac. Perioada refractară normală a mușchiului ventricular este de 0,25-0,30 secunde, valoare ce corespunde duratei fazei de platou prelungit a potențialului de acțiune. În plus, există o *perioadă refractară relativă* cu durata de

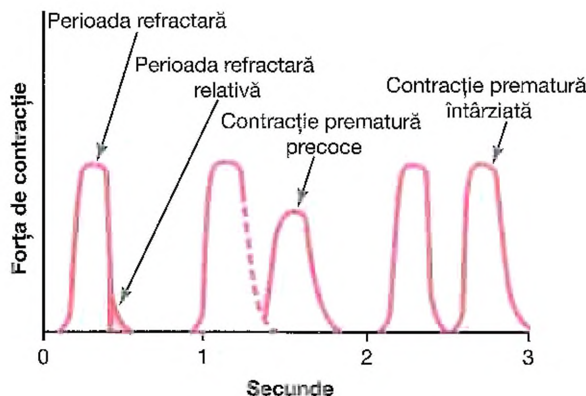


Figura 9-5. Forța contracției mușchiului ventricular, fiind ilustrată și durata perioadei refractare și a perioadei refractare relative, inclusiv efectul contracției premature. Este notabil faptul că aceste contracții premature nu conduc la sumația undei așa cum se produce în cazul mușchiului scheletic.

0,05 secunde, iar în timpul acesteia mușchiul este mult mai greu excitabil decât în mod normal, dar poate fi excitat de către un stimul foarte puternic, așa cum o demonstrează contracția "prematură" reprezentată în cel de-al doilea exemplu din **Figura 9-5**. Perioada refractară a mușchiului atrial este mult mai scurtă comparativ cu cea a ventriculelor (aproximativ 0,15 secunde pentru atrii comparativ cu 0,25-0,30 secunde pentru ventricule).

CUPLAREA EXCITAȚIEI CU CONTRACȚIA – FUNCȚIA IONILOR DE CALCIU ȘI A TUBULILOR TRANSVERȘI

Termenul "cuplarea excitației cu contracția" se referă la mecanismul prin care potențialul de acțiune produce contracția miofibrilelor musculare. Acest mecanism a fost descris pentru mușchiul scheletic în cadrul Capitolului 7. Din nou, există diferențe ale acestui mecanism prezent în mușchiul cardiac, cu efecte importante asupra contracției acestuia.

Ca și în cazul mușchiului scheletic, atunci când potențialul de acțiune se propagă la nivelul membranei celulei musculare cardiace, acesta pătrunde spre interiorul fibrei musculare cardiace de-a lungul membranelor *tubulilor transverși (T)*. La rândul lor, potențialele de acțiune de la nivelul tubulilor T acționează asupra membranelor *tubulilor sarcoplasmici longitudinali* pentru a produce eliberarea ionilor de calciu din reticulul sarcoplasmic în sarcoplasma musculară. În câteva miimi de secundă, acești ioni de calciu difuzează în miofibrile și catalizează reacțiile chimice care promovează glisarea filamentelor de actină și miozină unele de-a lungul celorlalte, succesiunea acestor evenimente producând contracția musculară.

Până în acest punct, mecanismul cuplării excitației cu contracția este identic cu cel prezent la nivelul mușchiului scheletic, dar se manifestă un al doilea efect care este relativ diferit. Alături de ionii de calciu care sunt eliberați în sarcoplasmă din cisternele reticulului sarcoplasmic, ionii de calciu difuzează și din tubulii T în sarcoplasmă în același timp cu producerea potențialului de acțiune, producând astfel deschiderea canalelor de calciu voltaj-dependente din membrana tubulilor T (**Figura 9-6**). Pătrunderea calciului în celulă activează *canalele eliberatoare de calciu* denumite și *canalele receptorilor ryanodinici* din membrana reticulului sarcoplasmic, determinând eliberarea calciului în sarcoplasmă. Ionii de calciu din sarcoplasmă interacționează ulterior cu troponina pentru a iniția formarea punților transversale și contracția prin același mecanism de bază descris pentru mușchiul scheletic în Capitolul 6. Într-adevăr, fără acest surplus de calciu din tubulii T, forța contracției mușchiului cardiac ar fi considerabil redusă deoarece reticulul sarcoplasmic al celulelor musculare cardiace este mult mai puțin dezvoltat comparativ cu cel al mușchiului scheletic și totodată nu depozitează suficient calciu pentru o contracție completă. În mod contrar, tubulii T ai mușchiului cardiac au un diametru de 5 ori mai mare comparativ cu tubulii mușchiului scheletic, ceea ce semnifică un volum de 25 de ori mai mare. De asemenea, în interiorul tubulilor T se află o cantitate mare de mucopolizaharide încărcate electronegativ care depozitează din abundență ioni de calciu, depozit disponibil în orice moment pentru a difuza în interiorul fibrei musculare cardiace atunci când un potențial de acțiune apare la nivelul tubulului T.

Forța contracției mușchiului cardiac depinde în mare măsură de concentrația ionilor de calciu în lichidele extracelulare. De fapt, un cord plasat într-o soluție fără ioni de calciu se va opri rapid din contracție. La baza acestui fenomen stă faptul că tubulii T se deschid direct trecând prin membrana celulei musculare cardiace în spațiile extracelulare din jurul celulelor, permițând aceluiași lichid extracelular care se află în interstițiul mușchiului cardiac să treacă de asemenea prin tubulii T. În consecință, cantitatea ionilor de calciu în sistemul tubulilor T (cu alte cuvinte, disponibilitatea ionilor de calciu care produc contracția mușchiului cardiac) depinde în mare măsură de concentrația ionului de calciu în lichidul extracelular.

În contrast cu cele de mai sus, forța contracției mușchiului scheletic este afectată în mică măsură de modificările moderate ale concentrației calciului în lichidul extracelular deoarece contracția mușchiului scheletic este cauzată aproape în totalitate de ionii de calciu eliberați din reticulul sarcoplasmic *în interiorul* fibrei musculare scheletice.

La terminarea fazei de platou a potențialului de acțiune cardiac, influxul ionilor de calciu spre interiorul fibrei musculare este oprit brusc, iar ionii de calciu din sarcoplasmă sunt pompați rapid în afara fibrelor musculare, atât în reticulul sarcoplasmic, cât și în tubulii T și apoi în fluidul extracelular. Transportul calciului înapoi în reticulul sarcoplasmic este realizat cu ajutorul unei pompe de calciu (ATP-aza calciu-dependentă) (vezi **Figura 9-6**). Ionii de calciu sunt îndepărtați din celulă și prin intermediul transportorului sodiu-calciu. Sodiul care pătrunde în celulă în timpul acestui schimb este transportat ulterior în exteriorul celulei prin intermediul pompei Na^+/K^+ (ATP-aza Na^+/K^+

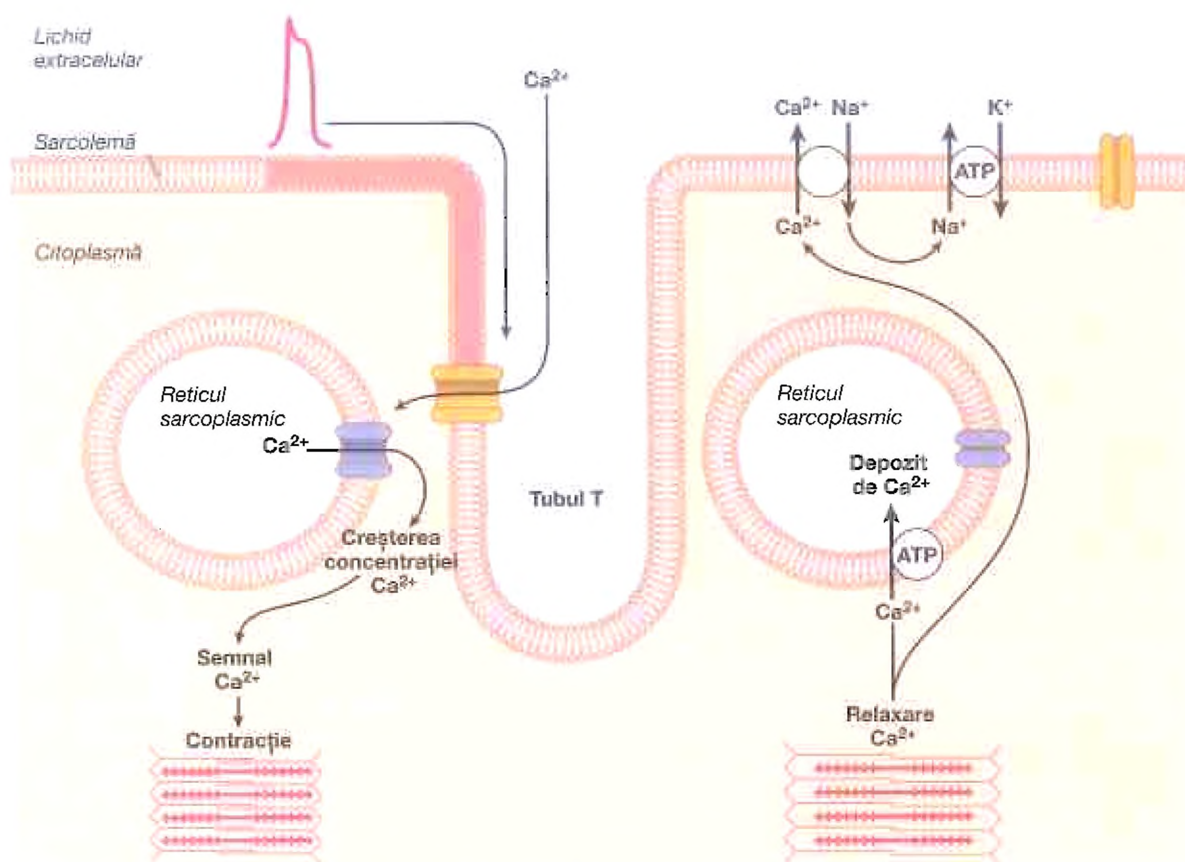


Figura 9-6. Mecanismul de cuplare a excitației cu contracția și relaxarea în mușchiul cardiac. ATP, adenozin-trifosfat.

dependentă. Consecința este încetarea contracției până la apariția unui nou potențial de acțiune.

Durata contracției. Contracția mușchiului cardiac începe la câteva milisecunde după debutul potențialului de acțiune și se continuă timp de câteva milisecunde după terminarea potențialului de acțiune. Prin urmare, durata contracției mușchiului cardiac este în principal dependentă de durata potențialului de acțiune, *inclusiv a fazei de platou* – aproximativ 0,2 secunde în miocardul atrial și 0,3 secunde în cel ventricular.

CICLUL CARDIAC

Succesiunea evenimentelor care se produc de la începutul unei bătăi cardiace până la începutul bătăii următoare poartă denumirea de *ciclu cardiac*. Fiecare ciclu este inițiat de generarea spontană a unui potențial de acțiune în *nodul sinusal*, așa cum este explicat în Capitolul 10. Nodul sinusal este localizat în peretele supero-lateral al atriului drept, în apropierea orificiului de deschidere al venei cave superioare, iar potențialul de acțiune se propagă de aici cu rapiditate prin atrii și prin fasciculul A-V în ventricule. Datorită acestei dispoziții particulare a sistemului excito-conductor, există o întârziere de mai mult de 0,1 secunde în cursul propagării impulsului cardiac dinspre atrii către ventricule. Această întârziere permite atriilor să se contracte înaintea ventriculelor, prin urmare pompând sânge în ventricule înainte de debutul contracției ventriculare puternice. În concluzie, atriile acționează ca o *pompă primară* pentru ventricule, în timp ce ventriculele furnizează forța majoră pentru deplasarea sângelui prin sistemul vascular al corpului.

Diastola și sistola

Ciclul cardiac este alcătuit dintr-o perioadă de relaxare numită *diastolă*, în cursul căreia inima se umple cu sânge, urmată de o perioadă de contracție numită *sistolă*. *Durata totală a ciclului cardiac*, incluzând sistola și diastola, este echivalentă cu frecvența cardiacă. De exemplu, dacă frecvența cardiacă este de 72 bătăi/min, durata ciclului cardiac este de 1/72 min/bătăi – aproximativ 0,0139 minute per bătaie, sau 0,833 secunde per bătaie.

Figura 9-7 descrie evenimentele care se produc în cursul ciclului cardiac al inimii stângi. De sus în jos, primele trei curbe descriu modificările presionale din aortă, ventriculul stâng și respectiv atriul stâng. Cea de-a patra curbă descrie modificările volumului ventricular stâng, cea de-a cincea este electrocardiograma, iar cea de-a șasea este fonocardiograma, înregistrarea sunetelor produse de către cord (în principal de către valvele acestuia) în cursul ciclului

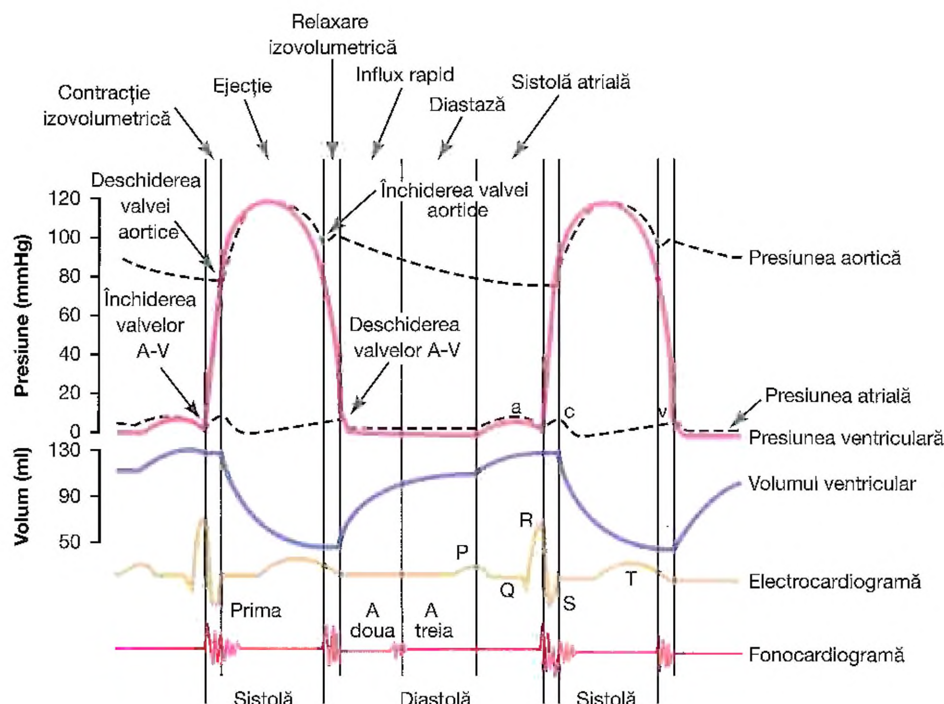


Figura 9-7. Succesiunea evenimentelor ciclului cardiac al ventriculului stâng, ilustrând modificări ale presiunii atriale stângi, presiunii ventriculare stângi, presiunii aortice, volumului ventricular, electrocardiogramei și a fonocardiogramei. A-V, atrio-ventricular.

cardiac. Studiul atent al acestei figuri este important pentru înțelegerea cauzelor și evenimentelor descrise.

Relația dintre electrocardiogramă și ciclul cardiac

Electrocardiograma din **Figura 9-7** prezintă *undele P, Q, R, S* și *T*, care sunt descrise în Capitolele 11, 12, 13. Acestea reprezintă diferențe de potențial electric generate de către cord și care sunt înregistrate de electrocardiograf prin conectarea acestuia la suprafața corpului.

Unda P este generată de către *propagarea depolarizării* prin atrii, fiind urmată de contracția atrială care produce o ușoară creștere a curbei presiunii atriale, imediat după înregistrarea electrocardiografică a undei P.

La aproximativ 0,16 secunde după debutul undei P, se produce *complexul QRS* ca o consecință a depolarizării electrice a ventriculelor, care inițiază contracția ventriculelor și conduce la creșterea presiunii ventriculare. În consecință, complexul QRS apare cu puțin timp înaintea debutului sistolei ventriculare.

În final, electrocardiograma prezintă *unda T ventriculară*, care corespunde stadiului repolarizării ventriculare sau, cu alte cuvinte, perioadei în care fibrele musculare ventriculare încep să se relaxeze. Prin urmare, unda T apare cu puțin timp înainte de terminarea contracției ventriculare.

Funcția atriilor de pompă primară pentru ventricule

În condiții normale, sângele curge în mod continuu din venele mari în atrii; aproximativ 80% din cantitatea de sânge curge direct din atrii în ventricule, chiar înainte de contracția atrială. Apoi, contracția atrială este responsabilă pentru restul de 20% necesar umplerii ventriculare. Prin urmare, atriile funcționează ca o pompă primară care crește eficiența pompei ventriculare cu până la 20%. Totuși, cordul poate continua să funcționeze în cele mai multe cazuri și fără această contribuție suplimentară de 20% deoarece, în mod normal, are capacitatea de a pompa cu până la 300-400% mai mult sânge decât este necesar corpului în repaus. În concluzie, în insuficiența atrială diferența nu este observabilă decât la efort; astfel, semnele acute de insuficiență cardiacă apar ocazional și sunt exprimate în mod particular prin dispnee.

Modificările presionale în atrii – undele a, c și v. Pe curba presiunii atriale ilustrată în **Figura 9-7** pot fi observate trei creșteri minore ale presiunii numite *undele de presiune atrială a, c,* și *v*.

Unda a este cauzată de contracția atrială. În mod normal, presiunea atrială *dreaptă* crește cu 4-6 mmHg în cursul contracției atriale, iar presiunea atrială *stângă* crește cu aproximativ 7-8 mmHg.

Unda c se produce când ventriculele încep să se contracte; este produsă parțial de refluxul ușor al sângelui în atrii la debutul contracției ventriculare, dar în principal de către protruzia valvelor A-V înapoi către atrii consecutiv creșterii presiunii în ventricule.

Unda v apare către finalul contracției ventriculare; este rezultatul fluxului lent al sângelui din vene în atrii în timp ce valvele A-V sunt închise în cursul contracției ventriculare. Apoi, după terminarea contracției ventriculare, valvele A-V se deschid și permit fluxul rapid al sângelui atrial în ventricule, ceea ce conduce la dispariția undei v.

FUNCȚIA DE POMPĂ A VENTRICULELOR

Umplerea ventriculelor cu sânge în timpul diastolei. În cursul sistolei ventriculare, în atriile stâng și drept se acumulează mari cantități de sânge deoarece valvele A-V sunt închise. Prin urmare, imediat ce sistola s-a terminat și presiunile ventriculare scad din nou către valorile diastolice, presiunile moderat crescute dezvoltate în atrii în cursul sistolei ventriculare conduc la deschiderea valvelor A-V și permit sângelui să curgă rapid în ventricule, așa cum descrie creșterea *curbei volumului ventricular* stâng în **Figura 9-7**. Aceasta este denumită *perioada de umplere rapidă a ventriculelor*.

Perioada de umplere rapidă se desfășoară pe durata primei treimi a diastolei. În treimea mijlocie a diastolei, în mod normal se scurge o cantitate redusă de sânge în ventricule; acesta este sângele care continuă să se golească din vene în atrii și trece prin atrii direct în ventricule.

În ultima treime a diastolei, atriile se contractă și furnizează o forță suplimentară influxului de sânge în ventricule. Acest mecanism este responsabil pentru circa 20% din umplerea ventriculelor în cursul fiecărui ciclu cardiac.

Golirea ventriculelor în cursul sistolei

Perioada de contracție izovolumetrică (izometrică). Imediat după începerea contracției ventriculare, presiunea ventriculară crește brusc și produce închiderea valvelor A-V, așa cum este prezentat în **Figura 9-7**. Urmează o perioadă adițională de 0,02-0,03 secunde necesară ventriculelor pentru a dispune de suficientă presiune pentru a deschide valvele semilunare (aortică și pulmonară) împotriva presiunilor din aortă și artera pulmonară. Prin urmare, în cursul acestei perioade se produce contracția ventriculelor, dar fără golirea acestora. Această perioadă poartă numele de *perioada de contracție izovolumetrică* sau *izometrică*, iar semnificația ei este creșterea tensiunii musculare neînsoțită de scurtarea fibrelor musculare sau cu scurtarea nesemnificativă a acestora.

Perioada de ejecție. Atunci când presiunea ventriculară stângă crește ușor peste valoarea de 80 mmHg (iar presiunea ventriculară dreaptă ușor peste 8 mmHg), presiunile ventriculare produc deschiderea valvelor semilunare. Sângele este propulsat imediat din ventricule. Aproximativ 60% din sângele aflat în ventricul la sfârșitul diastolei este expulzat în timpul sistolei; aproximativ 70% din golirea ventriculară survine în prima treime a perioadei de ejecție, iar 30% se produce în celelalte două treimi. În concluzie, prima treime poartă numele de *perioada de ejecție rapidă*, iar cele două treimi rămase, *perioada de ejecție lentă*.

Perioada de relaxare izovolumetrică (izometrică). La sfârșitul sistolei, începe brusc relaxarea ventriculară, care permite scăderea rapidă a *presiunilor intraventriculare* stângă și dreaptă. Presiunile crescute în arterele mari, destinse și care tocmai au fost umplute cu sânge consecutiv contracției ventriculare, împing imediat sângele înapoi către ventricule, fapt ce produce închiderea valvelor aortică și pulmonară. Timp de alte 0,03-0,06 secunde mușchiul ventricular nu se modifică, conducând la *perioada de relaxare izovolumetrică* sau *izometrică*. În cursul acestei perioade, presiunile intraventriculare scad rapid și revin la nivelurile diastolice reduse. Apoi valvele A-V se deschid pentru a începe un nou ciclu al pompei ventriculare.

Volumul la sfârșitul diastolei, volumul la sfârșitul sistolei și debitul cardiac. În cursul diastolei, umplerea ventriculară normală crește volumul fiecărui ventricul cu circa 110-120 ml. Acest volum este denumit *volum telediastolic*. Pe măsură ce ventriculele se golesc în timpul sistolei, volumul scade cu circa 70 ml, volum numit *volum bătaie* (volumul de sânge ejectat de un ventricul în timpul sistolei). Volumul rămas în fiecare ventricul, de circa 40-50 ml, este numit *volum telesistolic*. Fracția din volumul de sânge telediastolic care este ejectată poartă denumirea de *fracție de ejecție* – egală în mod normal cu aproximativ 0,6 (sau 60%).

VALVELE CARDIACE PREVIN REFLUXUL SÂNGELUI ÎN TIMPUL SISTOLEI

Valvele atrioventriculare. *Valvele A-V* (valva *mitrală* și valva *tricuspidă*) împiedică refluxul sângelui din ventricule în atrii în cursul sistolei, iar *valvele semilunare* (valva *aortică* și valva *arterei pulmonare*) previn refluxul sângelui din aortă și arterele pulmonare în ventricule în cursul diastolei. Aceste valve, reprezentate în **Figura 9-8** în cazul ventriculului stâng, se închid și se deschid *pasiv*. Cu alte cuvinte, acestea se închid atunci când un gradient de presiune retrograd împinge sângele înapoi și se deschid când un gradient de presiune anterograd împinge sângele înainte. Din motive anatomice, valvele A-V subțiri nu necesită practic un flux retrograd pentru a se închide, în timp ce valvele semilunare mult mai robuste necesită un flux retrograd rapid timp de câteva milisecunde.

Funcția mușchilor papilari. **Figura 9-8** descrie, de asemenea, mușchii papilari care se leagă de cuspidele valvelor A-V prin *cordajele tendinoase*. Mușchii papilari se contractă odată cu contracția pereților ventriculari, însă contrar așteptărilor aceștia *nu* facilitează închiderea valvelor. În schimb, mușchii papilari tracționează cuspidele valvelor înăuntru către cavitatea ventriculară pentru a preveni protruzia valvelor în atrii în cursul contracției ventriculare. În cazul ruperii unui cordaj tendinos sau a paraliziei unui mușchi papilar, valva proemină în atriu în timpul contracției ventriculare, uneori atât de accentuat încât apare refluxul sever sau chiar insuficiența cardiacă letală.

Valva aortică și valva pulmonară. Valvele semilunare aortică și pulmonară funcționează diferit comparativ cu cele A-V. În primul rând, presiunile crescute din artere la sfârșitul

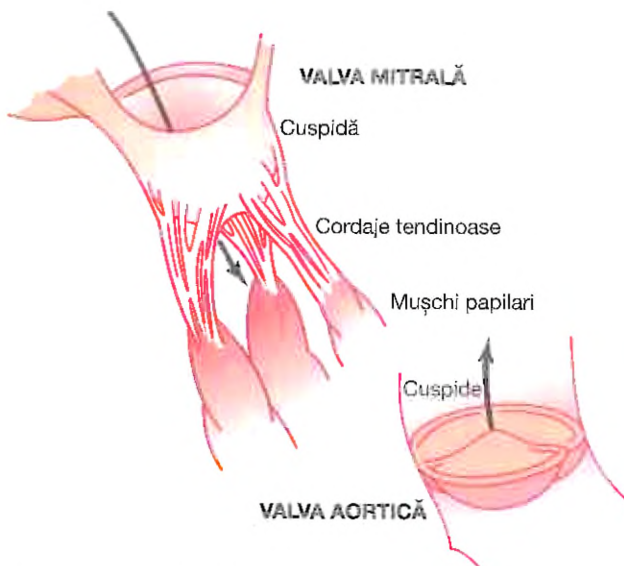


Figura 9-8. Valvele mitrală și aortică (valvele ventriculare stângi).

sistolei produc închiderea viguroasă a valvelor semilunare, în contrast cu închiderea mult mai blândă a valvelor A-V. În al doilea rând, datorită orificiilor mai mici, viteza ejecției sângelui prin valvele aortică și pulmonară este mult mai mare decât cea prin valvele A-V ale căror orificii sunt mult mai mari. De asemenea, datorită închiderii bruște și ejecției rapide, marginile valvelor aortică și pulmonară sunt supuse unor abraziuni mecanice mult mai mari decât valvele A-V. În ultimă instanță, valvele A-V sunt susținute de către cordaje tendinoase, fapt care nu este valabil în cazul valvelor semilunare. Este evident din anatomia valvelor aortică și pulmonară (așa cum este reprezentată în **Figura 9-8** pentru valva aortică) faptul că pentru a face față solicitării fizice mari, acestea trebuie să fie constituite dintr-un țesut fibros extrem de puternic și în același timp extrem de flexibil.

CURBA PRESIUNII AORTICE

Atunci când ventriculul stâng se contractă, presiunea ventriculară crește rapid până când valva aortică se deschide. După deschiderea valvei aortice, presiunea în ventricul crește mult mai puțin rapid, așa cum este prezentat în **Figura 9-6**, deoarece sângele curge imediat din ventricul în aortă și apoi în arterele circulației sistemice.

Pătrunderea sângelui în artere în timpul sistolei conduce la întinderea pereților acestora și la creșterea presiunii arteriale la circa 120 mmHg.

Apoi, la sfârșitul sistolei, după încetarea ejectării sângelui de către ventriculul stâng și închiderea valvei aortice, pereții elastici ai arterelor mențin o presiune crescută în artere chiar și în cursul diastolei.

În curba presiunii aortice apare o *incizură* atunci când valva aortică se închide. Aceasta este produsă de o perioadă scurtă de reflux sangvin, imediat premergător închiderii valvei, urmată de încetarea bruscă a refluxului.

După închiderea valvei aortice, presiunea în aortă scade lent în cursul diastolei deoarece sângele aflat în arterele destinse curge continuu prin vasele periferice înapoi către vene. Înainte ca ventriculele să se contracte din nou, presiunea aortică este scăzută în jurul valorii de 80 mmHg (presiunea diastolică), adică două treimi din presiunea maximă de 120 mmHg (presiunea sistolică) care se produce în aortă în cursul contracției ventriculare.

Curbele presiunii în *ventriculul drept* și *artera pulmonară* sunt similare celor din aortă, cu excepția faptului că presiunile sunt de numai o șesime din valoarea presiunii aortice, după cum se va vedea în Capitolul 14.

Relația zgomotelor cardiace cu ciclul cardiac

La auscultația inimii cu stetoscopul nu se aude deschiderea valvelor, deoarece acesta este un proces relativ lent care în mod normal nu este zgomotos. Totuși, atunci când valvele se închid, cuspidele valvelor și fluidul înconjurător vibrează sub influența modificărilor bruște de presiune, producând zgomote care se propagă în toate direcțiile la nivelul toracelui.

Atunci când ventriculele se contractă, se aude inițial un sunet produs de închiderea valvelor A-V. Vibrația este redusă ca frecvență, având durată relativ lungă și este cunoscută sub numele de *primul zgomot cardiac*. Atunci când valvele aortică și pulmonară se închid la finalul sistolei, se aude un sunet scurt și ascuțit deoarece valvele se închid rapid, iar mediul înconjurător vibrează pentru o perioadă scurtă de timp. Acest sunet este denumit *zgomotul doi cardiac*. Cauzele exacte ale zgomotelor cardiace sunt discutate în detaliu în Capitolul 23 și în relație cu auscultația zgomotelor cu stetoscopul.

Debitul bătaie al inimii

Debitul bătaie al inimii se definește ca fiind cantitatea de energie pe care cordul o convertește în lucru mecanic în cursul fiecărei bătăi cardiace, în timp ce pompează sânge în artere. *Debitul bătaie per minut* este cantitatea totală de energie convertită în lucru mecanic în timp de 1 minut; acesta este egal cu debitul bătaie înmulțit cu frecvența cardiacă per minut.

Debitul bătaie al cordului se prezintă sub două forme particulare. Prima, proporția majoră, este utilizată pentru a propulsa sângele din sistemul venos în care presiunea este joasă către artere unde presiunea este mare. Aceasta poartă numele de *debit-presiune volum* sau *sarcină externă*. A doua, o proporție minoră a energiei, este utilizată pentru a accelera sângele până la atingerea vitezei de ejecție prin valvele aortică și pulmonară, reprezentând *energia cinetică a fluxului sangvin*, componentă a debitului bătaie.

Sarcina externă a ventriculului drept este, în mod normal, aproximativ o șesime din debitul bătaie al ventriculului stâng datorită diferenței de 6 ori între presiunile sistolice pe care le creează cele două ventricule. Debitul bătaie adițional al fiecărui ventricul necesar pentru a produce energia cinetică a fluxului sangvin este proporțional cu masa de sânge ejectată înmulțită cu pătratul vitezei de ejecție.

În mod normal, debitul bătaie al ventriculului stâng necesar pentru a crea energia cinetică a fluxului sangvin

este de numai 1% din debitul bătaie total al ventriculului și prin urmare este ignorat în calculul debitului bătaie total. Dar, în anumite condiții patologice precum stenoza aortică, în care sângele curge cu viteză mare prin valva stenozată, mai mult de 50% din debitul bătaie total poate fi necesar pentru a crea energia cinetică a fluxului sangvin.

ANALIZA GRAFICĂ A POMPEI VENTRICULARE

Figura 9-9 prezintă o diagramă utilă în explicarea mecanismelor de pompă, în special ale ventriculului *stâng*. Cele mai importante componente ale diagramei sunt două curbe denumite "presiunea diastolică" respectiv "presiunea sistolică". Aceste curbe sunt curbele presiune-volum.

Curba presiunii diastolice este determinată prin umplerea cordului cu volume progresiv mai mari de sânge, urmată de măsurarea presiunii diastolice imediat înainte de inițierea contracției ventriculare, cu alte cuvinte a *presiunii la sfârșitul diastolei*.

Curba presiunii sistolice este determinată prin înregistrarea presiunii sistolice obținute în cursul contracției ventriculare la fiecare umplere ventriculară.

Până când volumul ventriculelor (care nu se contractă) nu depășește valoarea de 150 ml, presiunea "diastolică" nu crește semnificativ. Prin urmare, până la atingerea acestui volum, sângele poate curge pasiv din atrii în ventricule. Peste valoarea de 150 ml, presiunea ventriculară diastolică crește rapid, parțial datorită țesutului fibros cardiac care nu se mai destinde și parțial datorită pericardului care înconjoară cordul și este destins la limită.

În cursul contracției ventriculare, presiunea sistolică crește chiar și la volume ventriculare mici și atinge un maxim la un volum ventricular de 150-170 ml. Apoi, pe măsură ce volumul crește în continuare, presiunea sistolică scade în anumite condiții, așa cum arată panta descendentă a curbei presiunii sistolice din **Figura 9-9**, deoarece la aceste volume mari filamentele de actină și miozină ale fibrelor mușchiului cardiac sunt tracționate la distanță suficientă unele de altele pentru ca forța fiecărei fibre contractile să devină mai mică decât cea optimă.

În figură se observă faptul că pentru ventriculul *stâng* normal presiunea sistolică maximă este între 250 și 300 mmHg, dar aceasta variază mult în funcție de forța contractilă cardiacă individuală și de gradul de stimulare cardiacă de către nervii cardiaci. Pentru ventriculul *drept* normal, presiunea sistolică maximă este cuprinsă între 60 și 80 mmHg.

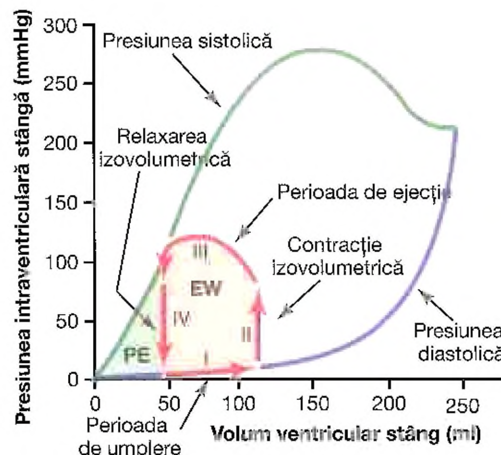


Figura 9-9. Relația dintre volumul ventricular stâng și presiunea intraventriculară în cursul diastolei și sistolei. Diagrama "volum-presiune" este ilustrată prin liniile roșii îngroșate; demonstrează modificările volumului și presiunii intraventriculare în cursul ciclului cardiac normal. EW, debit ventricular net; PE, energie potențială.

"Diagrama presiune-volum" în cursul ciclului cardiac; Debitul bătaie al inimii. Liniile de culoare roșie din **Figura 9-9** formează o ansă numită *diagrama presiune-volum* a ciclului cardiac pentru funcția normală a ventriculului *stâng*. O versiune mai detaliată a acestei anse este ilustrată în **Figura 9-10**. Este divizată în patru faze.

Faza I: Perioada de umplere. Faza I a diagramei presiune-volum începe la un volum ventricular de aproximativ 50 ml și la o presiune diastolică de 2 până la 3 mmHg. Cantitatea de sânge care rămâne în ventricul după bătaia cardiacă precedentă, de 50 ml, poartă numele de *volum telesistolic*. Pe măsură ce sângele trece din atriul stâng în ventriculul stâng, volumul ventricular crește în mod normal la circa 120 ml (o creștere de 70 ml), volum ce poartă numele de *volum telediastolic*. Prin urmare, diagrama presiune-volum se extinde în cursul fazei I de-a lungul liniei marcată cu "I" în **Figura 9-9** și din punctul A în punctul B în **Figura 9-10**, cu o creștere a volumului până la 120 ml și o creștere a presiunii diastolice de circa 5 până la 7 mmHg.

Faza II: Perioada contracției izovolumetrice. În cursul contracției izovolumetrice volumul ventricular nu se modifică, deoarece toate valvele sunt închise. Totuși, presiunea intraventriculară crește pentru a o egala pe cea din aortă, la o valoare de circa 80 mmHg, așa cum este ilustrat în punctul C (**Figura 9-10**).

Faza III: Perioada de ejecție. În cursul ejecției, presiunea sistolică crește mai mult datorită accentuării contracției ventriculare. În același timp, volumul ventricular scade datorită deschiderii valvei aortice și propulsiei sângelui din ventricul în aortă. Prin urmare, în **Figura 9-9** curba marcată prin "III", sau "perioada de ejecție" urmărește modificările volumului și presiunii sistolice în cursul perioadei de ejecție.

Faza IV: Perioada relaxării izovolumetrice. La sfârșitul perioadei de ejecție (punctul D; **Figura 9-10**), valva aortică se închide și presiunea ventriculară revine la valoarea presiunii diastolice. Linia marcată prin "IV" (**Figura 9-9**) descrie această scădere a presiunii intraventriculare fără nicio modificare a volumului. În concluzie, ventriculele revin la starea inițială, caracterizată printr-o cantitate reziduală de circa 50 ml și o presiune atrială de aproximativ 2-3 mmHg.

Aria cuprinsă în diagrama presiune-volum (aria marcată cu roșu și indicată prin "EW") reprezintă *debitul net al ventriculului* în cursul ciclului cardiac. În studiile experimentale ale ciclului cardiac, această arie este utilizată pentru a calcula debitul cardiac.

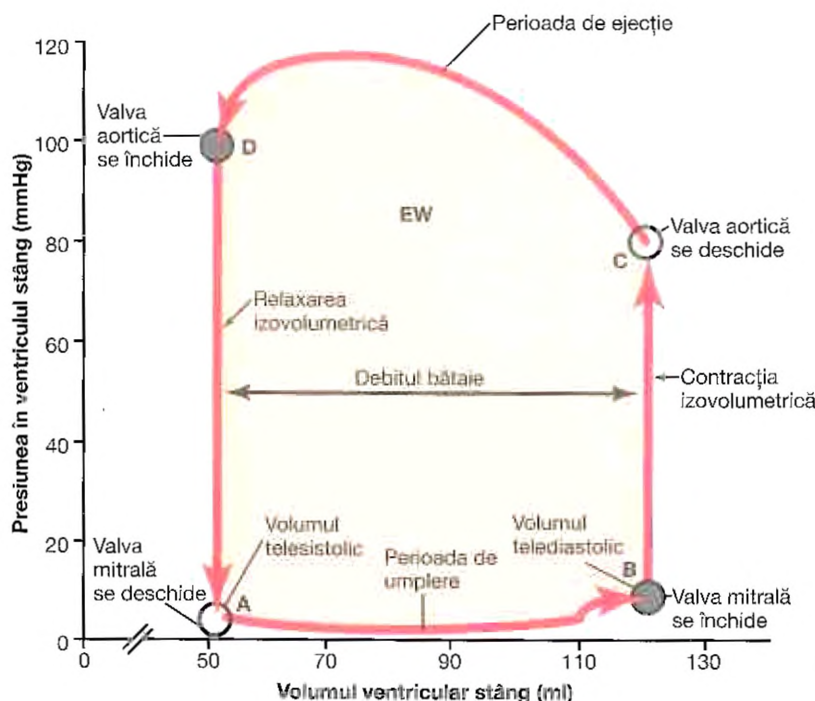


Figura 9-10. Diagrama presiune-volum ilustrează schimbările volumului și presiunii intraventriculare în timpul unui singur ciclu cardiac (*linia roșie*). Aria colorată reprezintă debitul bătaie net (EW) al ventriculului stâng în timpul unui ciclu cardiac.

Atunci când inima pompează cantități mari de sânge, această arie devine mult mai mare. Aceasta devine mai extinsă către dreapta deoarece ventriculele se umplu cu mai mult sânge în cursul diastolei, crește în înălțime deoarece ventriculele se contractă cu presiuni mai mari, și se extinde și către stânga deoarece ventriculul se contractă până la un volum mai mic – în special dacă ventriculul este stimulat de activitatea crescută a sistemului nervos simpatic.

Conceptele de presarcină și postsarcină. În cadrul evaluării proprietăților contractile ale mușchiului cardiac, este importantă specificarea gradului de tensiune musculară la începutul contracției, denumit *presarcină*, precum și specificarea sarcinii împotrivă căreia mușchiul cardiac își exercită forța contractilă, denumită *postsarcină*.

Raportat la contracția cardiacă, *presarcina* este definită prin presiunea la sfârșitul diastolei, atunci când ventriculul este plin.

Postsarcina ventriculară este definită prin presiunea în aorta care emerge din ventricul. În **Figura 9-9** aceasta corespunde presiunii sistolice descrise de faza III a curbei diagramei presiune-volum. (Uneori postsarcina este considerată în mod incorect a fi expresia rezistenței în circulație, și nu a presiunii.)

Conceptele de presarcină și postsarcină sunt importante deoarece în multe stări patologice cardiace și circulatorii, presiunea în cursul umplerii ventriculare (presarcina), presiunea arterială împotriva căreia ventriculul trebuie să se contracte (postsarcina) sau ambele sunt sever alterate față de normal.

Energia chimică necesară contracției cardiace: utilizarea oxigenului de către cord

Mușchiul cardiac, ca și mușchiul scheletic, utilizează energie chimică necesară contracției. Aproximativ 70-90% din această energie este derivată în principal din metabolismul oxidativ al acizilor grași, iar restul de aproximativ 10-30% provine din alți nutrienți, în special lactatul și glucoza. Prin urmare, rata consumului cardiac de oxigen este o măsură excelentă a energiei chimice eliberate în cursul travaliului cardiac. Diferitele reacții chimice care eliberează această energie sunt prezentate în Capitolele 68 și 69.

Studiile experimentale au arătat că rata consumului de oxigen cardiac și energia chimică consumată în timpul contracției sunt direct proporționale cu totalul ariei colorate din **Figura 9-9**. Această porțiune colorată constă din energia mecanică (EW), după cum a fost explicat anterior, și o porțiune adițională denumită *energia potențială* (PE). Energia potențială reprezintă efortul adițional care poate fi realizat în contracția ventriculară dacă ventriculul se golește complet de sângele din interiorul său, cu fiecare contracție.

A fost demonstrat faptul că acest consum de oxigen este direct proporțional cu produsul dintre *tensiunea* care apare în mușchiul cardiac în timpul contracției și *durata* contracției, denumit *indice timp-tensiune*. Deoarece tensiunea este crescută atunci când presiunea sistolică este crescută, este utilizat mai mult oxigen. De asemenea, este utilizată mai multă energie chimică chiar și la presiuni sistolice mari atunci când ventriculul este anormal dilatat, deoarece tensiunea mușchiului cardiac în timpul contracției este proporțională cu produsul dintre presiunea și diametrul ventriculului. Acest lucru devine important în insuficiența cardiacă, atunci când ventriculul este dilatat și, în mod

paradoxal, cantitatea de energie chimică necesară pentru un debit cardiac stabilit este mai mare decât în mod normal, deși cordul se află deja în stare de insuficiență.

Eficiența contracției cardiace. În cursul contracției miocardului, cea mai mare parte a energiei chimice consumate este convertită în *energie termică* și într-o măsură mai mică în *energie mecanică*. Raportul dintre debitul cardiac și energia chimică totală consumată poartă numele de *eficiență a contracției cardiace* sau, mai simplu, *eficiență cardiacă*. Eficiența maximă a cordului normal este cuprinsă între 20-25%. În insuficiența cardiacă această valoare poate să scadă până la 5-10%.

REGLAREA FUNCȚIEI DE POMPĂ A INIMII

Atunci când o persoană se află în repaus, cordul pompează numai 4-6 l de sânge pe minut. În cursul efortului susținut, inima poate pompa o cantitate de sânge de 4 până la 7 ori mai mare. Mijloacele principale prin care este reglat volumul pompat sunt (1) reglarea cardiacă intrinsecă a funcției de pompă ca răspuns la modificările volumului sangvin ce ajunge la cord și (2) controlul frecvenței cardiace și al forței de contracție de către sistemul nervos autonom.

REGLAREA INTRINSECĂ A ACTIVITĂȚII CARDIACE – MECANISMUL FRANK-STARLING

În cele mai multe situații (după cum este prezentat în Capitolul 20), cantitatea de sânge pompată de către cord în fiecare minut este determinată aproape în totalitate de rata fluxului sangvin care ajunge la cord prin sistemul venos, cu alte cuvinte de *întoarcerea venoasă*. Fiecare țesut periferic al corpului își controlează fluxul sangvin local, iar fluxul țesuturilor locale se combină pentru a returna sângele pe calea venelor către atriul drept. În schimb, cordul pompează automat sângele primit prin vene către sistemul arterial, astfel încât circuitul se restabilește.

Această abilitate intrinsecă a cordului de a se adapta la volume sangvine crescute primite prin sistemul venos poartă numele de *mecanismul Frank-Starling al inimii*, pentru a-i onora pe cei doi fiziologi Frank și Starling, care l-au descris în urmă cu un secol. Semnificația mecanismului Frank-Starling este proporționalitatea directă între forța de contracție și cantitatea de sânge pompată în aortă, sau cu alte cuvinte: *în limite fiziologice, cordul pompează întreaga cantitate de sânge primită prin vene.*

Care este explicația mecanismului Frank-Starling?

Atunci când o cantitate mai mare de sânge ajunge în ventricule, fibrele musculare cardiace sunt întinse suplimentar. Acest fapt conduce la o contracție musculară mai puternică, deoarece filamentele de actină și miozină sunt aduse la un grad de suprapunere mai apropiat de cel optim pentru generarea forței contracției. Prin urmare, ventriculul, datorită creșterii forței contractile, pompează în mod automat o cantitate mai mare de sânge în artere.

Această capacitate a mușchiului cardiac întins suplimentar până la dimensiunile optime, de a se contracta adițional odată cu creșterea debitului cardiac, este caracteristică tuturor mușchilor striați, după cum este explicat și în Capitolul 6 și nu se constituie într-o caracteristică distinctă a mușchiului cardiac.

Alături de efectul important de alungire a fibrei musculare cardiace, la creșterea efortului de pompă al cordului contribuie și un alt factor atunci când volumul este crescut. Distensia peretelui atrial drept crește frecvența cardiacă cu 10-20%, contribuind astfel la creșterea cantității de sânge pompate pe minut, deși într-o mai mică măsură decât mecanismul Frank-Starling.

Curbele funcției ventriculare

Unul dintre cele mai potrivite moduri pentru a exprima capacitatea ventriculelor de a pompa sânge este ilustrarea *curbelor funcționale ventriculare*. **Figura 9-11** ilustrează un tip de curbă funcțională ventriculară numită *curba debitului-bătaie*. Se observă faptul că pe măsură ce presiunea atrială pentru fiecare parte a cordului crește, debitul bătaie corespondent crește până când este atinsă limita superioară a capacității de pompă a ventriculului.

Figura 9-12 ilustrează un alt tip de curbă funcțională ventriculară numită *curba debitului ventricular*. Cele două curbe din această figură reprezintă funcționarea celor două ventricule ale cordului uman, pe baza datelor extrapolate din studii experimentale pe animale. Pe măsură ce presiunile atriale stângă și dreaptă cresc, se observă creșterea corespunzătoare a debitelor ventriculare pe minut.

În concluzie, *curbele funcționale ventriculare* constituie un mod alternativ de ilustrare a mecanismului Frank-Starling al cordului. Cu alte cuvinte, pe măsură ce ventriculele se umplu ca răspuns la presiunile atriale crescute, fiecare volum ventricular și respectiv forța contracției musculare cardiace cresc, astfel încât cordul pompează cantități mai mari de sânge în artere.

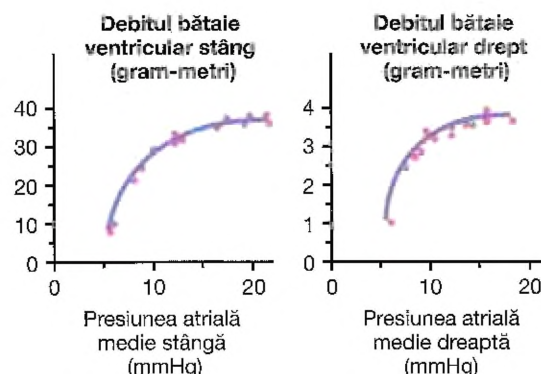


Figura 9-11. Curbele corespondente funcției ventriculare stângi și drepte înregistrate la câine, ilustrând *debitul bătaie* ca funcție a presiunilor atriale medii stângă și dreaptă. (Date reproduse din *Sarnoff SJ: Myocardial contractility as described by ventricular function curves. Physiol Rev 35:107, 1955.)*

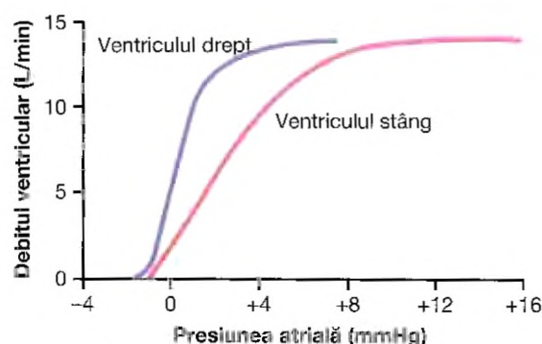


Figura 9-12. Aproximația *curbele debitelor ventriculare* normale ale ventriculului drept și stâng la subiectul uman aflat în repaus, extrapolate din datele obținute de la câine și subiecți umani.

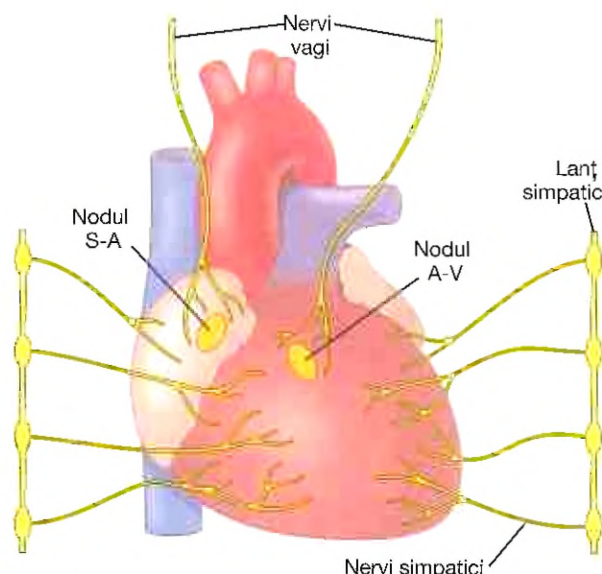


Figura 9-13. Nervii cardiaci *simpatici* și *parasimpatici*. (Nervii vagi cardiaci sunt nervi parasimpatici.) A-V, atrioventricular; S-A, sinoatrial.

Controlul funcției cardiace prin nervii simpatici și parasimpatici

Eficacitatea pompei cardiace este de asemenea controlată prin mecanisme *simpatice* și *parasimpatice (vagale)* care deservesc cordul, după cum este ilustrat în **Figura 9-13**. Pentru anumite niveluri ale presiunii atriale, cantitatea de sânge pompată în fiecare minut (*debitul cardiac*) poate fi crescută cu mai mult de 100% prin stimulare simpatică. În contrast, debitul cardiac poate fi scăzut chiar până la valoarea zero prin stimulare vagală (parasimpatică).

Mecanismele excitației cardiace prin nervii simpatici. Stimularea simpatică puternică poate crește frecvența cardiacă la adultul tânăr de la valoarea normală de 70 bătăi/min până la 180-200 bătăi/min și, rareori, chiar la 250 bătăi/min. De asemenea, stimularea simpatică crește forța contracției cardiace chiar până la dublarea acesteia, și prin urmare crește volumul de sânge pompat precum și presiunea de ejecție. Ca urmare, stimularea simpatică poate crește debitul cardiac maxim de două până la trei ori, adițional debitului cardiac crescut prin mecanismul Frank-Starling deja descris.

În contrast cu cele de mai sus, *inhibarea* nervilor simpatici cardiaci poate scădea activitatea pompei cardiace într-o măsură moderată. În condiții normale, fibrele nervoase simpatice ale cordului descarcă în mod continuu impulsuri cu o frecvență mică, care mențin activitatea de pompă la circa 30% peste cea corespunzătoare situației în care stimularea simpatică este absentă. În consecință, scăderea activității sistemului simpatic sub normal scade atât frecvența cardiacă, cât și forța contracției miocardului ventricular și, prin urmare, scade activitatea pompei cardiace cu până la 30% sub valoarea normală.

Stimularea parasimpatică (vagală) a cordului scade frecvența cardiacă și forța contractilă. Stimularea intensă a fibrelor nervoase parasimpatice (vagale) ale cordului poate opri activitatea cardiacă timp de câteva secunde dar, în general, cordul „scapă" și bate cu o frecvență de 20-40 bătăi/min, chiar dacă stimularea parasimpatică continuă. În plus, stimularea vagală puternică poate scădea forța contracției musculare cardiace cu 20-30%.

Fibrele vagale sunt distribuite în principal la nivelul atriilor și foarte puțin la nivelul ventriculelor, unde se produc contracții cardiace puternice. Această distribuție explică de ce efectul stimulării vagale constă în principal în scăderea frecvenței cardiace și mai puțin în scăderea forței contractile. Totuși, scăderea importantă a frecvenței cardiace combinată cu o ușoară scădere a forței contracției poate reduce activitatea pompei ventriculare cu 50% sau chiar mai mult.

Efectele stimulării simpatice și parasimpatice asupra curbelor funcționale cardiace. **Figura 9-14** ilustrează patru curbe funcționale cardiace. Aceste curbe sunt similare curbelor funcționale ventriculare din **Figura 9-12**. Totuși, acestea reprezintă funcția întregului cord și nu a unui singur ventricul. Ilustrează relația dintre presiunea atrială dreaptă în momentul încărcării inimii drepte și debitul cardiac din ventriculul stâng în aortă.

Curbele din **Figura 9-14** demonstrează faptul că la o valoare dată a presiunii atriale drepte, debitul cardiac crește în cursul stimulării simpatice și scade în cursul stimulării parasimpatice. Aceste modificări ale debitului cardiac cauzate de stimularea nervoasă autonomă sunt consecința atât a *modificării frecvenței cardiace* cât și a *modificării forței contractile a inimii.*

EFECTELE IONILOR DE POTASIU ȘI CALCIU ASUPRA FUNCȚIEI CARDIACE

În descrierea potențialelor de membrană în Capitolul 5 a fost subliniat faptul că ionii de potasiu au un efect semnificativ asupra potențialului de membrană, iar în Capitolul 6 a fost evidențiat rolul special al ionilor de calciu în activarea proceselor contractile musculare. Concentrațiile fiecăruia

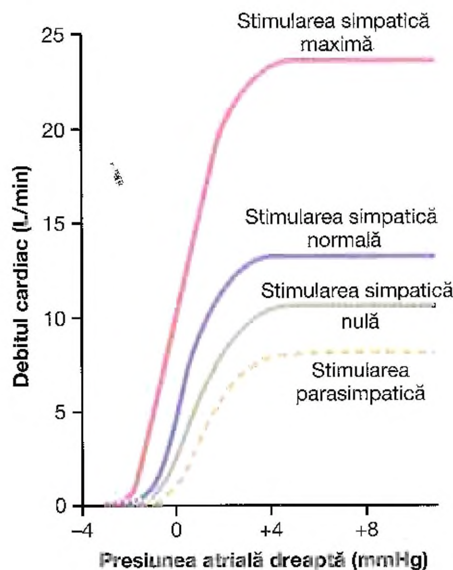


Figura 9-14. Efectele diferitelor grade de stimulare simpatică și parasimpatică asupra curbei debitului cardiac.

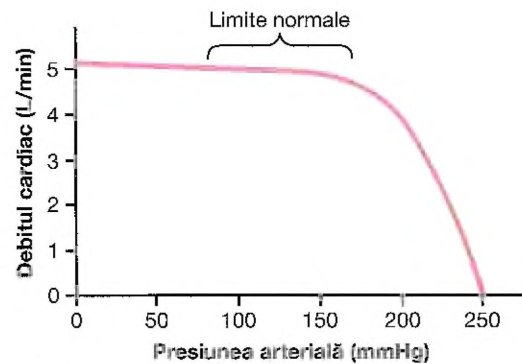


Figura 9-15. Valoarea constantă a debitului cardiac până la un nivel presional de 160 mmHg. Numai atunci când presiunea arterială crește peste această limită se produce scăderea semnificativă a debitului cardiac, ca urmare a acestei creșteri presionale.

dintre acești doi ioni în lichidul extracelular au efecte importante asupra funcției de pompă a cordului.

Efectele ionilor de potasiu. Excesul de potasiu în lichidul extracelular induce dilatarea și scăderea forței de contracție a cordului și, de asemenea, scade frecvența cardiacă. În cantități mari, ionii de potasiu pot bloca conducerea impulsurilor cardiace de la atrii către ventricule prin nodul A-V. Creșterea cantității de potasiu la 8 până la 12 mEq/l – adică de două-trei ori mai mult decât valoarea normală- poate produce slăbiciune musculară cardiacă severă, tulburări de ritm și deces.

Aceste efecte sunt în parte consecința faptului că o concentrație crescută a potasiului în lichidul extracelular scade potențialul membranar de repaus în fibrele mușchiului cardiac, după cum este explicat în Capitolul 5. Cu alte cuvinte, concentrația crescută a potasiului în lichidul extracelular duce la depolarizarea parțială a membranei celulare, având ca rezultat o încărcare mai puțin negativă a acesteia. Pe măsură ce potențialul de membrană scade, se reduce și intensitatea potențialului de acțiune, fapt care conduce la diminuarea progresivă a contracției cardiace.

Efectul ionilor de calciu. Excesul de ioni de calciu produce un efect opus ionilor de potasiu, având ca rezultat contracții cardiace spastice. Acestea din urmă sunt cauzate de un efect direct al ionilor de calciu în inițierea procesului contractil cardiac, așa cum a fost explicat anterior în acest capitol.

În contrast, deficitul ionilor de calciu conduce la flaciditate cardiacă, similar cu efectul excesului de potasiu. Din fericire însă, nivelurile sangvine ale calciului sunt reglate între limite strânse. Prin urmare, efectele cardiace ale concentrațiilor anormale de calciu au rareori semnificație clinică.

EFECTUL TEMPERATURII ASUPRA FUNCȚIEI CARDIACE

Creșterea temperaturii corpului, spre exemplu în timpul unui episod febril, produce creșterea marcată a frecvenței cardiace, uneori chiar dublarea acesteia față de valoarea normală. Scăderea temperaturii corporale produce diminuarea marcată a frecvenței cardiace, care poate ajunge chiar până la câteva bătăi pe minut atunci când o persoană este aproape de exitus prin hipotermie, iar temperatura corpului se află între 15,5-21,1°C (60-70°F). Aceste efecte sunt probabil consecința faptului că temperatura ridicată crește permeabilitatea membranei celulare musculare cardiace pentru ionii care controlează frecvența cardiacă, iar consecința este accelerarea procesului de auto-excitare.

Forța contractilă a cordului este frecvent crescută temporar prin creșterea moderată a temperaturii, spre exemplu în cursul efortului fizic, dar temperatura crescută prelungit epuizează sistemele metabolice cardiace și în final conduce la slăbiciune. Astfel, funcționarea optimă a cordului depinde în mare măsură de controlul adecvat al temperaturii corporale prin mecanismele de reglare termică descrise în Capitolul 74.

CREȘTEREA SARCINII PRESIUNII ARTERIALE (PÂNĂ LA O ANUMITĂ LIMITĂ) NU SCADE DEBITUL CARDIAC

După cum se poate observa în **Figura 9-15**, creșterea presiunii arteriale în aortă nu scade debitul cardiac până când presiunea arterială medie nu depășește valoarea de circa 160 mmHg. Cu alte cuvinte, în cursul funcționării normale a cordului, la presiuni arteriale sistolice normale (între 80-140 mmHg), debitul cardiac este determinat aproape în totalitate de ușurința cu care sângele circulă prin țesuturi, fapt care în schimb controlează *întoarcerea venoasă* către cord. Aceste aspecte sunt descrise în Capitolul 20.

Bibliografie

Bers DM, Shannon TR: Calcium movements inside the sarcoplasmic reticulum of cardiac myocytes. J Mol Cell Cardiol 58:59, 2013.

Chantler PD, Lakatta EG, Najjar SS: Arterial-ventricular coupling: mechanistic insights into cardiovascular performance at rest and during exercise. J Appl Physiol 105:1342, 2008.

Cingolani HE, Pérez NG, Cingolani OH, Ennis IL: The Anrep effect: 100 years later. Am J Physiol Heart Circ Physiol 304:H175, 2013.

Couchonnal LF, Anderson ME: The role of calmodulin kinase II in myocardial physiology and disease. Physiology (Bethesda) 23:151, 2008.

Doenst T, Nguyen TD, Abel ED: Cardiac metabolism in heart failure: implications beyond ATP production. Circ Res 113:709, 2013.

Eisner D, Caldwell J, Trafford A: Sarcoplasmic reticulum Ca-ATPase and heart failure 20 years later. Circ Res 113:958, 2013.

Guyton AC, Jones CE, Coleman TG: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1973.

Ibrahim M, Gorelik J, Yacoub MH, Terracciano CM: The structure and function of cardiac t-tubules in health and disease. Proc Biol Sci 278:2714, 2011.

Kho C, Lee A, Hajjar RJ: Altered sarcoplasmic reticulum calcium cycling—targets for heart failure therapy. Nat Rev Cardiol 9:717, 2012.

Korzick DH: From syncytium to regulated pump: a cardiac muscle cellular update. Adv Physiol Educ 35:22, 2011.

Luo M, Anderson ME: Mechanisms of altered Ca^{2+} handling in heart failure. Circ Res 113:690, 2013.

Mangoni ME, Nargeot J: Genesis and regulation of the heart automaticity. Physiol Rev 88:919, 2008.

Marks AR: Calcium cycling proteins and heart failure: mechanisms and therapeutics. J Clin Invest 123:46, 2013.

Puglisi JL, Negroni JA, Chen-Izu Y, Bers DM: The force-frequency relationship: insights from mathematical modeling. Adv Physiol Educ 37:28, 2013.

Sarnoff SJ: Myocardial contractility as described by ventricular function curves. Physiol Rev 35:107, 1955.

Solaro RJ, Henze M, Kobayashi T: Integration of troponin I phosphorylation with cardiac regulatory networks. Circ Res 112:355, 2013.

Starling EH: The Linacre Lecture on the Law of the Heart. London: Longmans Green, 1918.

ter Keurs HE: The interaction of Ca^{2+} with sarcomeric proteins: role in function and dysfunction of the heart. Am J Physiol Heart Circ Physiol 302:H38, 2012.



Excitația ritmică a inimii

Cordul uman dispune de un sistem ritmic de auto-excitație și contracție repetitivă de aproximativ 100.000 de ori zilnic, sau de 3 miliarde de ori în timpul vieții unui om. Aceste lucruri sunt posibile printr-un sistem care (1) generează impulsuri electrice ritmice care determină contracția ritmică a mușchiului cardiac și (2) conduce rapid aceste impulsuri prin inimă. Atunci când acest sistem funcționează normal, atriile se contractă cu aproximativ o șesime de secundă înaintea ventriculelor, fapt care permite umplerea ventriculară înainte de a pompa sângele către plămâni și circulația periferică. O altă caracteristică importantă a sistemului este faptul că permite contracția aproape simultană a tuturor porțiunilor ventriculare, fapt esențial în generarea cât mai eficientă a presiunilor din cavitățile ventriculare.

Acest sistem excito-conductor al inimii poate fi afectat prin boli cardiace, mai ales prin ischemie cardiacă consecutivă scăderii fluxului coronarian. Consecința este apariția unei tulburări de ritm sau a unei secvențe anormale a contracțiilor cavităților ventriculare și scăderea eficacității pompei ventriculare chiar până la deces.

SISTEMUL SPECIALIZAT EXCITO-CONDUCTOR AL INIMII

Figura 10-1 prezintă sistemul cardiac specializat excito-conductor care controlează contracțiile cardiace și este format din: nodul sinusal (denumit și sino-atrial sau nodul S-A), în care sunt generate impulsurile ritmice normale; căile internodale care conduc impulsurile de la nodul sinusal la nodul atrio-ventricular (A-V); nolul A-V în care impulsurile provenite de la atrii sunt întârziate înainte de a fi transmise la ventricule; fasciculul A-V, care conduce impulsurile de la atrii la ventricule; ramurile stângă și dreaptă ale fasciculului His (atrioventricular) care este format din fibre Purkinje ce conduc impulsurile cardiace la nivelul întregii mase ventriculare.

NODUL SINUSAL (SINO-ATRIAL)

Nodul sinusal (numit și *nodul sino-atrial)* este o bandă mică, plată, elipsoidă de țesut cardiac specializat cu lățimea de circa 3 mm, lungimea de 15 mm și grosimea de 1 mm. Acesta este localizat în peretele postero-lateral superior al atriului drept, imediat inferior și ușor lateral de orificiul de vărsare al venei cave superioare. Fibrele acestui nodul sunt aproape lipsite de filamente musculare contractile și au fiecare un diametru de 3-5 µm, spre deosebire de diametrul fibrelor musculare atriale înconjurătoare de 10-15 µm. Totuși, fibrele nodului sinusal se conectează direct cu fibrele musculare atriale, astfel încât orice potențial de acțiune care este generat în nodul sino-atrial diseminează rapid în peretele muscular atrial.

Ritmicitatea electrică automată a fibrelor nodului sinusal

Anumite fibre cardiace au capacitatea de *auto-excitație*, un proces care poate cauza descărcarea ritmică automată și contracția. Acest fapt este valid în mod special pentru fibrele cardiace specializate ale sistemului de conducere, inclusiv fibrele nodului sino-atrial. Din acest motiv, nodul sinusal controlează în mod normal frecvența cardiacă la nivelul întregii inimi, după cum va fi descris în continuare în capitolul de față. Inițial va fi descrisă ritmicitatea automată.

Mecanismul ritmicității nodale sinusale. **Figura 10-2** ilustrează potențialele de acțiune înregistrate în interiorul unei fibre nodale sinusale pentru trei bătăi cardiace și, prin comparație, un singur potențial de acțiune al fibrei musculare ventriculare. Se observă faptul că „potențialul membranar de repaus" al fibrei nodale sinusale are o valoare de aproximativ -55 până la -60 mV între descărcări, în comparație cu cel al fibrei musculare ventriculare de -85 până la -90 mV. Cauza acestei diferențe de electronegativitate constă în faptul că membranele celulare ale fibrelor sinusale sunt în mod normal permeabile pentru ionii de calciu și sodiu, iar sarcinile pozitive ale acestor ioni care pătrund în celulă neutralizează o mare parte a electronegativității intracelulare.

Înainte de a explica ritmicitatea fibrelor nodale sinusale, trebuie reamintit din Capitolele 5 și 9 faptul că fibrele musculare cardiace posedă trei tipuri de canale ionice membranare, care joacă un rol important în producerea modificărilor de voltaj ale potențialului de acțiune. Acestea sunt (1) *canale rapide de sodiu,* (2) *canale de calciu tip L (canale lente sodiu-calciu)*, și (3) *canale de potasiu.*

Deschiderea canalelor rapide de sodiu pentru câteva zecimi de miimi de secundă este responsabilă pentru vârful abrupt și rapid al potențialului de acțiune observat în cazul contracției musculare ventriculare, consecutiv influxului

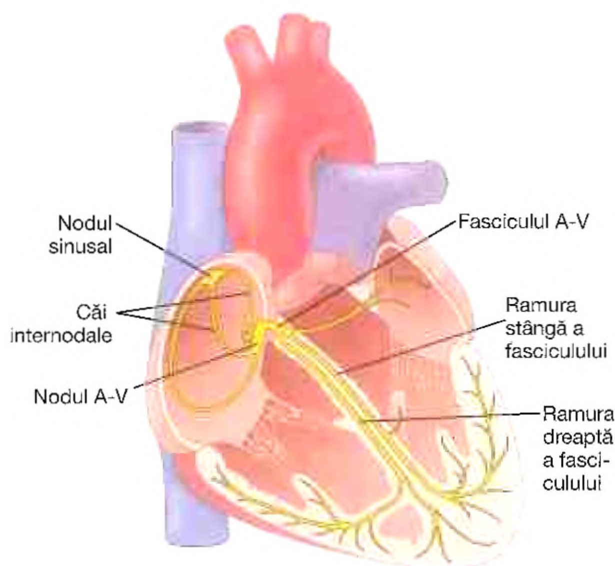


Figura 10-1. Nodul sinusal și sistemul Purkinje al cordului, ilustrând de asemenea și nodul atrio-ventricular (*A-V*), căile atriale internodale și ramurile ventriculare ale fasciculului His.

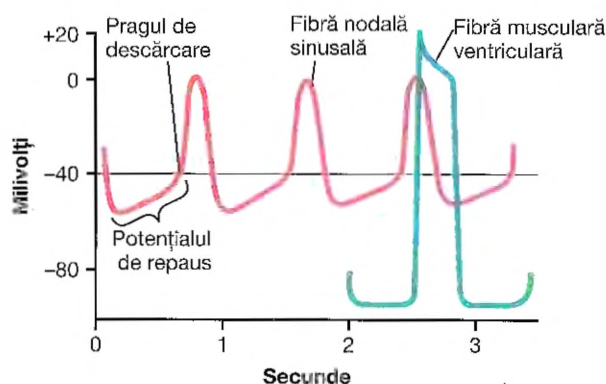


Figura 10-2. Descărcarea ritmică a fibrelor nodale sinusale. De asemenea, potențialul de acțiune al nodului sinusal este comparat cu cel al fibrei musculare ventriculare.

rapid al ionilor de sodiu în fibra musculară. Apoi, „faza de platou" a potențialului de acțiune ventricular este cauzată în principal de deschiderea mai lentă a canalelor de sodiu-calciu, cu durata de circa 0,3 secunde. În final, deschiderea canalelor de potasiu permite difuziunea unor mari cantități de ioni de potasiu cu sarcină pozitivă în exterior prin membrana fibrei musculare și revenirea potențialului de membrană la nivelul de repaus.

Există însă o diferență în funcționarea acestor canale în fibrele nodului sinusal, deoarece potențialul „de repaus" are electronegativitate mai redusă, numai -55 mV în fibrele nodale sinusale comparativ cu -90 mV în fibrele musculare ventriculare. La nivelul de -55 mV, canalele rapide de sodiu au fost deja „inactivate", ceea ce înseamnă că sunt blocate. Aceasta se explică prin faptul că atunci când electronegativitatea potențialului de membrană scade sub valoarea de -55 mV pentru mai mult de câteva milisecunde, porțile de inactivare situate în interiorul membranei celulare și care închid canalele rapide de sodiu se închid și se mențin închise. Prin urmare, se pot deschide numai canalele lente sodiu-calciu (devin „activate") și produc astfel potențialul de acțiune. Ca o consecință, potențialul de acțiune în fibrele nodului sino-atrial se dezvoltă mai lent decât potențialul de acțiune al fibrelor mușchiului ventricular. De asemenea, după producerea potențialului de acțiune, revenirea potențialului la starea sa negativă se produce lent și nu brusc, comparativ cu revenirea abruptă caracteristică fibrei musculare ventriculare.

Auto-excitația fibrelor nodale sinusale. Datorită concentrației ridicate a ionilor de sodiu în lichidul extracelular din afara fibrei nodale, precum și a numărului moderat de canale de sodiu deja deschise, ionii de sodiu cu sarcină pozitivă din exteriorul fibrei au tendința normală de a pătrunde în celulă. Prin urmare, între bătăile cardiace, influxul de ioni de sodiu încărcați pozitiv conduce la o creștere lentă a potențialului membranar de repaus, în direcția pozitivării acestuia. În **Figura 10-2**, potențialul de „repaus" crește progresiv și devine mai puțin negativ între oricare două bătăi cardiace. Atunci când potențialul atinge un nivel prag de circa -40 mV, canalele de calciu tip L devin „active" și astfel ia naștere potențialul de acțiune. Cu alte cuvinte, permeabilitatea naturală a fibrelor nodului sinusal la ionii de sodiu și calciu stă la originea auto-excitației acestora.

Care este motivul pentru care această scurgere de ioni de sodiu și calciu nu face ca fibrele nodale sinusale să se mențină depolarizate tot timpul? Răspunsul rezidă în faptul că în cursul potențialului de acțiune se produc două evenimente care previn această stare de depolarizare. Primul, canalele de calciu tip L devin inactive (se închid) în circa 100-150 milisecunde după deschidere și al doilea, aproape în același timp se deschide un număr mai mare de canale de potasiu. Prin urmare, influxul de ioni pozitivi de potasiu și de sodiu prin canalele de calciu tip L încetează, în timp ce mari cantități de ioni pozitivi de potasiu difuzează în afara fibrei. Aceste două efecte scad potențialul intracelular către nivelul negativ de repaus și conduc la terminarea potențialului de acțiune. Adițional, canalele de potasiu se mențin deschise alte câteva zecimi de secundă, timp în care continuă deplasarea sarcinilor pozitive în afara celulei, ceea ce conduce la un exces de negativitate în interiorul fibrei; acest fenomen poartă numele de *hiperpolarizare*. Starea de hiperpolarizare scade inițial valoarea potențialului membranar „de repaus" la -55 până la -60 mV la sfârșitul potențialului de acțiune.

De ce această stare de hiperpolarizare nu se menține continuu? Explicația constă în faptul că în cursul următoarelor zecimi de secundă după terminarea potențialului de acțiune se închid progresiv din ce în ce mai multe canale de potasiu. Influxul de ioni de sodiu și calciu depășește din nou efluxul ionilor de potasiu și aceasta produce devierea potențialului „de repaus" către o valoare superioară, pentru a se atinge în final nivelul prag pentru descărcare, la un potențial de circa -40 mV. Apoi, întregul proces se repetă: auto-excitarea pentru a produce potențialul de acțiune, recuperarea după

potențialul de acțiune, hiperpolarizarea după terminarea potențialului de acțiune, creșterea potențialului „de repaus" la nivelul prag și, în final, re-excitarea necesară declanșării unui nou ciclu. Acest proces continuă indefinit pe parcursul întregii vieți.

CĂILE INTERNODALE ȘI TRANSMITEREA IMPULSULUI CARDIAC PRIN ATRII

Terminațiile fibrelor nodului sinusal se conectează direct cu fibrele musculare atriale înconjurătoare. Prin urmare, potențialele de acțiune cu originea în nodul sinusal se propagă în aceste fibre musculare atriale. Pe această cale, potențialul de acțiune diseminează de-a lungul întregii mase musculare atriale și ajunge în final la nivelul nodului A-V. Viteza de conducere în majoritatea fibrelor musculare atriale este de circa 0,3 m/sec, dar conducerea este mai rapidă, de circa 1 m/sec în câteva fascicule mici de fibre atriale. Unul dintre aceste fascicule, numit *fasciculul interatrial anterior*, are traiect prin peretele anterior al atriului drept către atriul stâng. Suplimentar, alte trei fascicule mici au traiect curbiliniu prin pereții anterior, lateral și posterior ai atriului drept, pentru a se termina în nodul A-V; aceste fascicule ilustrate în **Figura 10-1** și în **Figura 10-3** sunt denumite *căile internodale anterioară, mijlocie* și *posterioară*. Cauza vitezei de conducere mai mari în aceste fascicule este prezența fibrelor de conducere specializate. Aceste fibre sunt similare „fibrelor Purkinje" ventriculare, care au viteză de conducere mai mare și sunt discutate în cele ce urmează.

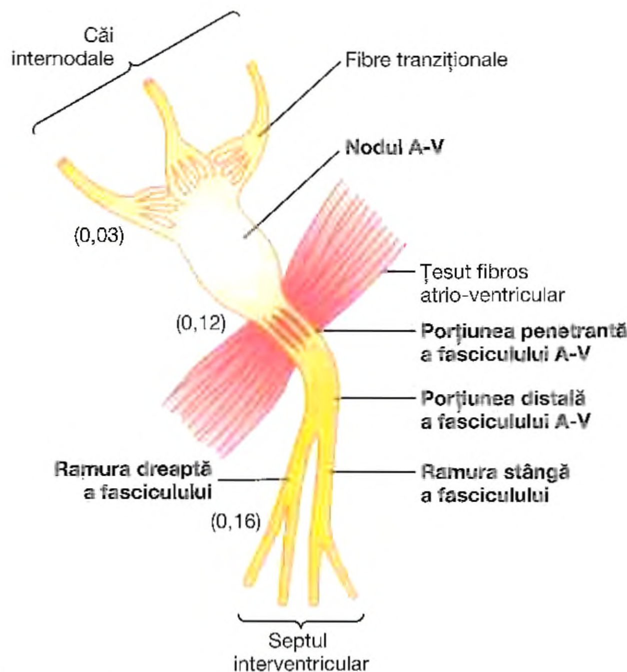


Figura 10-3. Organizarea nodului atrioventricular (*A-V*). Numerele reprezintă intervalul de timp din momentul inițierii impulsului în nodul sinusal. Valorile au fost extrapolate la ființa umană.

NODUL ATRIO-VENTRICULAR ÎNTÂRZIE CONDUCEREA IMPULSULUI DE LA ATRII LA VENTRICULE

Sistemul de conducere atrial este organizat astfel încât impulsul cardiac nu este transmis de la atrii la ventricule mult prea rapid; această întârziere permite evacuarea sângelui atrial în ventricule înainte de inițierea contracției ventriculare. În principal, nodul A-V și fibrele de conducere adiacente sunt cele care întârzie această transmitere.

Nodul A-V este localizat în peretele posterior al atriului drept, imediat posterior de valva tricuspidă, după cum este ilustrat în **Figura 10-1**. **Figura 10-3** reprezintă diagrama diferitelor părți ale acestui nod și conexiunile sale cu fibrele căilor internodale atriale și fasciculul A-V emergent. Figura ilustrează de asemenea intervalele de timp aproximative exprimate în fracțiuni de secundă dintre debutul impulsului cardiac în nodul sinusal și apariția consecutivă a acestuia în sistemul nodal A-V. Se observă că impulsul ajunge la nodul A-V la un interval de 0,03 secunde de la momentul generării în nodul sinusal, după parcurgerea căilor internodale. Urmează apoi o altă întârziere a transmiterii de 0,09 secunde la nivelul nodului A-V, înainte ca impulsul să pătrundă în porțiunea penetrantă a fasciculului A-V de la nivelul ventriculelor. O ultimă întârziere de 0,04 secunde se produce la nivelul acestei porțiuni penetrante a fasciculului A-V, care este alcătuit din multiple fascicule mici cu traiect prin țesutul fibros care separă atriile de ventricule.

În concluzie, întârzierea totală în nodul A-V și în sistemul fascicular A-V este de circa 0,13 secunde. Aceasta, adăugată la întârzierea inițială a conducerii de 0,03 secunde de la nodul sinusal la nodul A-V, conduce la o întârziere totală de 0,16 secunde înainte ca semnalul excitator să ajungă la elementele contractile musculare ventriculare.

Cauze ale conducerii lente. Conducerea lentă în fibrele tranziționale, nodale și penetrante A-V este cauzată în principal de numărul redus de joncțiuni de tip gap între celulele succesive din căile de conducere, astfel încât există o rezistență importantă la conducerea ionilor excitatori de la o fibră de conducere la următoarea. Astfel se explică excitarea lentă a fiecărei celule succesive în calea de conducere.

TRANSMITEREA RAPIDĂ ÎN SISTEMUL VENTRICULAR PURKINJE

Fibrele specializate Purkinje au traiect de la nodul A-V prin fasciculul A-V și ajung în ventricule. Cu excepția porțiunii inițiale a acestor fibre care penetrează bariera fibroasă A-V, ele au caracteristici funcționale care sunt diferite de cele ale fibrelor nodale A-V. Acestea sunt fibre foarte mari, chiar mai mari decât fibrele ventriculare normale și transmit potențiale de acțiune cu o viteză de 1,5–4 m/sec, o viteză de 6 ori mai mare decât cea din mușchiul ventricular normal și de 150 de ori mai mare decât cea a anumitor fibre nodale A-V. Acest fapt permite transmiterea instantanee a impulsului cardiac în întreaga masă musculară ventriculară.

Se crede că transmiterea rapidă a potențialelor de acțiune de către fibrele Purkinje este cauzată de un nivel foarte înalt de permeabilitate a joncțiunilor de tip gap la nivelul discurilor intercalare dintre celulele succesive care formează fibrele Purkinje. Prin urmare, transmiterea ionilor de la o celulă la următoarea se realizează cu ușurință, fapt care crește viteza transmiterii. Fibrele Purkinje conțin un număr foarte mic de miofibrile, ceea ce înseamnă că au capacitate contractilă foarte redusă sau chiar absentă în cursul transmiterii impulsului.

Conducerea unidirecțională prin fasciculul A-V. O caracteristică specială a fasciculului A-V este incapacitatea (cu excepția situațiilor patologice) potențialelor de acțiune de a se propaga retrograd din ventricule către atrii. Aceasta previne re-intrarea impulsurilor cardiace pe această cale din ventricule în atrii și permite conducerea numai unidirecțional dinspre atrii către ventricule.

În plus, trebuie reamintit faptul că mușchiul atrial este separat de cel ventricular printr-o barieră fibroasă continuă (cu excepția fasciculului A-V), iar o porțiune a acesteia este ilustrată în **Figura 10-3**. Această barieră acționează în mod normal ca un izolator pentru a preveni transmiterea impulsurilor cardiace între mușchiul atrial și cel ventricular printr-o cale diferită de cea de conducere prin fasciculul A-V. (Rareori, o punte musculară anormală penetrează bariera fibroasă într-un loc diferit de fasciculul A-V. În asemenea condiții, impulsul cardiac poate re-intra din ventricule în atrii și poate genera o aritmie cardiacă gravă.)

Distribuția fibrelor Purkinje în ventricule – ramurile stângă și dreaptă. După penetrarea țesutului fibros dintre atrii și mușchiul ventricular, porțiunea distală a fasciculului A-V are traiect descendent la nivelul septului interventricular pe o distanță de 5-15 mm către apexul cordului, după cum este ilustrat în **Figura 10-1** și **10-3**. Apoi, fasciculul se divide în ramurile stângă și dreaptă, care se situează subendocardic pe cele două părți corespondente septului interventricular. Fiecare ramură are traiect descendent către apexul ventricular și se ramifică progresiv în ramuri mai mici. Aceste ramuri mici au traiect de-a lungul camerei ventriculare și se întorc către baza cordului. Terminațiile fibrelor Purkinje penetrează aproximativ o treime din volumul masei musculare și în final se continuă cu fibrele musculare cardiace.

Intervalul de timp între momentul în care impulsul cardiac pătrunde în ramurile fasciculului în septul ventricular și până ajunge la terminațiile fibrelor Purkinje este de numai 0,03 secunde. În concluzie, odată ce impulsul cardiac intră în sistemul de conducere ventricular Purkinje, acesta diseminează aproape instantaneu în întreaga masă ventriculară.

TRANSMITEREA IMPULSULUI CARDIAC ÎN MUȘCHIUL VENTRICULAR

Odată ce impulsul ajunge la terminațiile fibrelor Purkinje, acesta este transmis prin masa musculară ventriculară chiar de către fibrele musculare ventriculare. Viteza de transmitere la acest nivel este de numai 0,3-0,5 m/sec, o șesime din cea a fibrelor Purkinje.

Mușchiul cardiac este dispus sub forma unei duble spirale, iar între straturile spiralate sunt intercalate septuri fibroase; ca urmare, impulsul cardiac nu se propagă în mod necesar direct către suprafața inimii dar, în schimb, urmează direcțiile spiralelor. Datorită acestui fapt, transmiterea de la suprafața endocardică la cea epicardică a ventriculelor necesită alte 0,03 secunde, un interval de timp aproximativ egal cu cel necesar transmiterii la nivelul întregii porțiuni ventriculare a rețelei Purkinje. În concluzie, în cordul normal, timpul total necesar pentru transmiterea impulsului cardiac de la ramurile inițiale ale fasciculului la fibrele musculare ventriculare este de circa 0,06 secunde.

PROPAGAREA IMPULSULUI CARDIAC PRIN INIMĂ - REZUMAT

Figura 10-4 ilustrează sumar transmiterea impulsului cardiac prin cordul uman. Numerele din figură reprezintă intervalele de timp, exprimate în fracțiuni de secundă, dintre momentul generării impulsului și apariția acestuia în fiecare punct cardiac. Este notabil faptul că impulsul se propagă cu viteză moderată prin atrii, dar este întârziat mai mult de 0,1 secunde în regiunea nodală A-V înainte de a apărea în fasciculul A-V din septul interventricular. Odată ajuns în acest fascicul, impulsul se propagă foarte rapid prin fibrele Purkinje spre întreaga suprafață endocardică a ventriculelor. Apoi, impulsul diseminează încă o dată mai lent prin mușchiul ventricular către suprafețele epicardice.

Înțelegerea în detaliu a propagării impulsului cardiac și a momentelor exacte ale apariției acestuia în fiecare regiune a cordului este extrem de importantă, deoarece cunoașterea aprofundată a acestui proces este esențială pentru înțelegerea electrocardiografiei în Capitolele 11-13.

CONTROLUL EXCITAȚIEI ȘI AL CONDUCERII INTRACARDIACE

FUNCȚIA DE PACEMAKER A NODULUI SINUSAL

În cele expuse până acum despre geneza și transmiterea impulsului cardiac prin inimă, a fost menționat faptul că originea normală a impulsului este nodul sino-atrial. În anumite condiții patologice, această situație nu mai este valabilă. Alte câteva regiuni ale inimii pot manifesta excitația ritmică intrinsecă într-un mod similar celui al fibrelor nodului sinusal; acest fapt este valabil în mod special pentru nodul A-V și fibrele Purkinje.

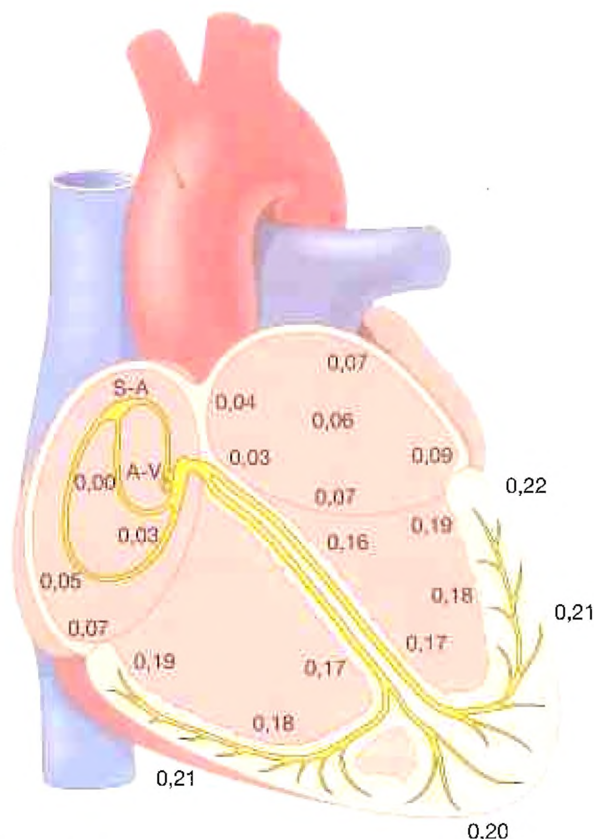


Figura 10-4. Transmiterea impulsului cardiac prin inimă, ilustrând momentul apariției (în fracțiuni de secundă după apariția inițială în nodul sino-atrial) în diferite regiuni ale inimii. A-V, atrio-ventricular; S-A, sino-atrial.

Atunci când nu sunt stimulate prin alte surse exterioare, fibrele nodului A-V descarcă impulsuri cu o frecvență intrinsecă de 40-60 pe minut, iar fibrele Purkinje descarcă la rândul lor cu o frecvență cuprinsă între 15-40 pe minut. Aceste frecvențe sunt în contradicție cu frecvența normală a nodului sinusal de 70-80 pe minut.

De ce controlul ritmicității cardiace aparține nodului sinusal și nu nodului A-V sau fibrelor Purkinje? Răspunsul rezidă în faptul că frecvența de descărcare a nodului sinusal este considerabil mai mare, comparativ cu frecvențele de auto-excitare normale ale nodului A-V sau fibrelor Purkinje. Cu fiecare descărcare a nodului sinusal, impulsul este condus atât în nodul A-V cât și în fibrele Purkinje, depolarizând de asemenea membranele excitabile ale acestora. Dar nodul sinusal descarcă din nou înainte ca nodul A-V sau fibrele Purkinje să atingă propriul prag limită necesar pentru auto-excitare. Prin urmare, noul impuls provenit de la nodul sinusal descarcă nodulul A-V și fibrele Purkinje înainte ca auto-excitația acestora să se producă.

În concluzie, nodul sinusal controlează bătăile cardiace deoarece frecvența descărcării ritmice a acestuia este mai mare decât a oricărei alte regiuni capabile de auto-excitație. Cu alte cuvinte, nodul sinusal îndeplinește întotdeauna rolul de pacemaker al cordului normal.

Pacemakere anormale – pacemaker „ectopic". Uneori, alte regiuni ale inimii manifestă descărcări ritmice cu o frecvență mai mare decât cea a nodului sinusal. Spre exemplu, acest fapt survine uneori în nodul A-V sau în fibrele Purkinje atunci când unul dintre acestea prezintă anomalii. În ambele situații, activitatea de pacemaker este transferată de la nodul sinusal la nodul A-V sau la fibrele Purkinje. Rareori, o regiune musculară atrială sau ventriculară manifestă excitabilitate crescută și preia funcția de pacemaker.

Un pacemaker situat în altă regiune decât cea a nodului sinusal poartă denumirea de *pacemaker „ectopic".* Un pacemaker ectopic produce o secvență anormală a contracțiilor diferitelor regiuni cardiace și determină afectarea severă a funcției de pompă a inimii.

O altă cauză a preluării activității de către un alt pacemaker este blocarea transmiterii impulsului cardiac de la nodul sino-atrial către alte regiuni cardiace. În această situație, noul pacemaker este nodul A-V sau se află în porțiunea penetrantă a fasciculului A-V în calea acestuia către ventricule.

Atunci când se produce blocul A-V (impulsul cardiac nu se propagă de la atrii către ventricule prin nodul A-V și sistemul fascicular) atriile continuă să se contracte cu frecvență normală a ritmului nodului sinusal, în timp ce un nou pacemaker se dezvoltă în sistemul Purkinje al ventriculelor și va conduce activitatea musculară ventriculară cu o nouă frecvență cuprinsă între 15-40 bătăi pe minut. Consecutiv blocului A-V instalat subit, sistemul Purkinje nu își manifestă activitatea ritmică intrinsecă timp de 5-20 de secunde deoarece, anterior instalării blocului, rata de descărcare a fibrelor Purkinje era inferioară celei a nodului sinusal, astfel încât fibrele Purkinje se aflau într-o stare de supresie. În cursul acestor 5-20 de secunde ventriculele nu pompează sânge, iar persoana în cauză își pierde temporar cunoștința după primele 4-5 secunde din cauza absenței fluxului sangvin cerebral. Această reluare întârziată a bătăilor cardiace poartă denumirea de *sindrom Adams-Stokes.* În cazul în care perioada de întârziere este prea lungă, se poate produce decesul.

ROLUL SISTEMULUI PURKINJE ÎN PRODUCEREA CONTRACȚIILOR SINCRONE ALE MUȘCHIULUI VENTRICULAR

În descrierea sistemului Purkinje a fost subliniat faptul că, în mod normal, impulsul cardiac ajunge la aproape toate porțiunile ventriculare într-un interval scurt de timp, astfel încât excitația primei fibre musculare ventriculare se realizează cu numai 0,03-0,06 secunde înainte de excitația ultimei fibre musculare ventriculare. Ca urmare, contracția tuturor porțiunilor mușchiului ventricular din ambele ventricule debutează aproape simultan și continuă timp de alte 0,3 secunde.

Acest tip de contracție sincronă este esențială pentru asigurarea eficacității funcției de pompă a celor două ventricule. Dacă impulsul cardiac s-ar propaga lent prin ventricule, o mare parte a masei ventriculare s-ar contracta

înaintea celeilalte, caz în care eficacitatea pompei cardiace ar fi diminuată semnificativ. Astfel, anumite tipuri de afecțiuni cardiace descrise în Capitolele 12 și 13 se caracterizează prin transmitere lentă, iar eficacitatea pompei ventriculare scade cu până la 20-30%.

NERVII SIMPATICI ȘI PARASIMPATICI CONTROLEAZĂ RITMICITATEA CARDIACĂ ȘI CONDUCEREA IMPULSULUI PRIN NERVII CARDIACI

Inima este inervată atât de fibre nervoase simpatice cât și de fibre nervoase parasimpatice, după cum este ilustrat în **Figura 9-13** din Capitolul 9. Nervii parasimpatici (vagi) se distribuie predominant nodurilor S-A și A-V, într-o mai mică măsură musculaturii celor două atrii și foarte puțin direct către mușchiul ventricular. În schimb, nervii simpatici sunt distribuiți către toate regiunile cordului, fiind bine reprezentați la nivelul mușchiului ventricular, dar și al tuturor celorlalte zone cardiace.

Stimularea parasimpatică (vagală) încetinește ritmul cardiac și conducerea cardiacă. Stimularea nervilor parasimpatici cardiaci (vagi) produce eliberarea mediatorului acetilcolină la nivelul terminațiilor vagale. Acest neurotransmițător are două efecte majore asupra cordului. Primul, scade frecvența ritmului sinusal și al doilea, scade excitabilitatea fibrelor joncționale A-V dintre musculatura atrială și nodul A-V, deci încetinește transmiterea impulsului cardiac în ventricule.

Stimularea vagală slabă până la moderată scade frecvența pompei cardiace, uneori până la jumătate din valoarea normală. Mai mult, stimularea vagală puternică poate opri complet excitația ritmică a nodului sinusal sau poate bloca complet transmiterea impulsului cardiac de la atrii către ventricule prin calea A-V. În ambele situații, semnalele ritmice excitatorii nu se mai transmit către ventricule. Contracția ventriculară se oprește timp de 5-20 de secunde, dar ulterior o regiune anume din fibrele Purkinje, de obicei porțiunea septală ventriculară a fasciculului A-V, dezvoltă un ritm propriu și produce contracția ventriculară cu o frecvență de 15-40 bătăi/min. Acest fenomen poartă denumirea de *scăpare ventriculară* de sub influența vagului.

Mecanismele efectelor vagale. Acetilcolina eliberată la nivelul terminațiilor nervoase vagale crește semnificativ permeabilitatea membranelor fibrelor musculare pentru ionii de potasiu, fapt care permite efluxul rapid al potasiului din fibrele de conducere. Aceasta crește electronegativitatea în interiorul fibrelor, efect denumit *hiperpolarizare*, și scade excitabilitatea acestui țesut, după cum este explicat în Capitolul 5.

În nodul sinusal, starea de hiperpolarizare scade potențialul membranar de repaus al fibrelor nodului sinusal la un nivel considerabil mai electronegativ față de cel obișnuit, cuprins între -65 și -75 mV comparativ cu nivelul normal cuprins între -55 și -60 mV. Prin urmare, creșterea inițială a potențialului membranar în nodul sino-atrial cauzată de influxul de sodiu și calciu necesită o perioadă mai lungă pentru a atinge potențialul prag pentru excitație. Acest fapt scade semnificativ frecvența ritmului acestor fibre nodale. Dacă stimularea vagală este suficient de puternică, este posibil ca aceasta să oprească complet auto-excitația ritmică a acestui nod.

În nodul A-V, starea de hiperpolarizare cauzată de stimularea vagală face dificilă generarea unei sarcini suficiente de către fibrele atriale mici care intră în nod pentru a excita fibrele nodale. Prin urmare, factorul de siguranță pentru transmiterea impulsului cardiac prin fibrele tranziționale în fibrele nodale A-V scade. O scădere moderată întârzie conducerea impulsului, însă o scădere importantă blochează conducerea în totalitate.

Stimularea simpatică crește ritmicitatea cardiacă și conducerea cardiacă. Stimularea simpatică a cordului produce în principal efectele opuse stimulării vagale, după cum urmează: în primul rând, crește frecvența descărcării nodului sinusal; în al doilea rând, crește rata de conducere, precum și nivelul de excitabilitate în toate regiunile cardiace; în al treilea rând, crește în mare măsură forța contracției întregii musculaturi cardiace, atât atrială cât și ventriculară, după cum este explicat în Capitolul 9. În rezumat, stimularea simpatică crește activitatea generală a cordului.

Stimularea maximală poate tripla frecvența bătăilor cardiace și poate crește forța contracției de până la două ori.

Mecanismul efectului simpatic. Stimularea nervilor simpatici eliberează hormonul *norepinefrină* la nivelul terminațiilor nervoase simpatice. Norepinefrina stimulează la rândul ei *receptorii β-1 adrenergici*, care modulează efectul asupra frecvenței cardiace. Mecanismul exact prin care stimularea β-1 adrenergică acționează asupra fibrelor musculare cardiace este neclar, dar se consideră că acesta constă în creșterea permeabilității membranei fibrelor musculare pentru ionii de sodiu și calciu. O creștere a permeabilității pentru ionii de sodiu și calciu în nodul sinusal conduce la pozitivarea mai accentuată a potențialului de repaus și, de asemenea, crește rata devierii superioare a potențialului membranar diastolic către nivelul prag necesar auto-excitației, astfel încât este amplificată auto-excitația și consecutiv crește frecvența cardiacă.

Creșterea permeabilității pentru sodiu-calciu în nodul A-V și fasciculele A-V facilitează excitația fiecărei porțiuni succesive din mănunchiurile fibrelor de conducere de către potențialul de acțiune și, prin urmare, scade durata conducerii atrio-ventriculare.

Creșterea permeabilității pentru ionii de calciu este cel puțin parțial responsabilă de creșterea forței contractile a mușchiului cardiac sub influența stimulării simpatice, deoarece ionii de calciu au un rol semnificativ în declanșarea procesului contractil din miofibrile.

Bibliografie

Anderson RH, Boyett MR, Dobrzynski H, Moorman AF: The anatomy of the conduction system: implications for the clinical cardiologist. J Cardiovasc Transl Res 6:187, 2013.

Bàrbuti A, DiFrancesco D: Control of cardiac rate by "funny" channels in health and disease. Ann N Y Acad Sci 1123:213, 2008.

DiFrancesco D: The role of the funny current in pacemaker activity. Circ Res 106:434, 2010.

Dobrzynski H, Boyett MR, Anderson RH: New insights into pacemaker activity: promoting understanding of sick sinus syndrome. Circulation 115:1921, 2007.

Fedorov VV, Glukhov AV, Chang R: Conduction barriers and pathways of the sinoatrial pacemaker complex: their role in normal rhythm and atrial arrhythmias. Am J Physiol Heart Circ Physiol 302:H1773, 2012.

Kléber AG, Rudy Y: Basic mechanisms of cardiac impulse propagation and associated arrhythmias. Physiol Rev 84:431, 2004.

Leclercq C, Hare JM: Ventricular resynchronization: current state of the art. Circulation 109:296, 2004.

Mangoni ME, Nargeot J: Genesis and regulation of the heart automaticity. Physiol Rev 88:919, 2008.

Monfredi O, Maltsev VA, Lakatta EG: Modern concepts concerning the origin of the heartbeat. Physiology (Bethesda) 28:74, 2013.

Munshi NV: Gene regulatory networks in cardiac conduction system development. Circ Res 110:1525, 2012.

Roubille F, Tardif JC: New therapeutic targets in cardiology: heart failure and arrhythmia: HCN channels. Circulation 127:1986, 2013.

Smaill BH, Zhao J, Trew ML: Three-dimensional impulse propagation in myocardium: arrhythmogenic mechanisms at the tissue level. Circ Res 112:834, 2013.

Wickramasinghe SR, Patel VV: Local innervation and atrial fibrillation. Circulation 128:1566, 2013.



Electrocardiograma normală

Impulsul electric generat cardiac se propagă prin cord și diseminează de la nivelul inimii în țesuturile adiacente. O mică parte a acestui curent se propagă până la suprafața corpului. Prin plasarea electrozilor pe tegument de ambele părți ale cordului, se pot înregistra potențialele electrice generate; această înregistrare poartă numele de *electrocardiogramă (ECG).* **Figura 11-1** ilustrează o ECG normală pentru două contracții cardiace consecutive.

CARACTERISTICILE ELECTROCARDIOGRAMEI NORMALE

ECG normală (vezi **Figura 11-1**) este formată dintr-o undă P, un complex QRS și o undă T. Complexul QRS este alcătuit de obicei din trei unde distincte: unda Q, unda R și unda S.

Unda P este produsă de potențialele electrice generate prin depolarizarea atrială, înainte de începerea contracției atriale. *Complexul QRS* reprezintă potențialele generate prin depolarizarea ventriculară înaintea contracției, altfel spus, potențialele înregistrate pe măsură ce unda de depolarizare se propagă prin ventricule. În concluzie, atât unda P cât și componentele complexului QRS sunt *unde de depolarizare.*

Unda T este produsă de potențialele generate pe măsură ce ventriculele revin din starea de depolarizare. Acest proces survine în mod normal în mușchiul ventricular la 0,25-0,35 secunde după depolarizare. Unda T este *undă de repolarizare.*

Prin urmare, ECG este compusă atât din unde de depolarizare, cât și din unde de repolarizare. Principiile depolarizării și repolarizării sunt discutate în Capitolul 5. Distincția între undele de depolarizare și cele de repolarizare este extrem de importantă în studiul electrocardiografiei, astfel încât acestea vor fi descrise în detaliu.

UNDELE DE DEPOLARIZARE VERSUS UNDELE DE REPOLARIZARE

Figura 11-2 ilustrează o singură fibră musculară cardiacă în patru stadii de depolarizare și repolarizare, iar culoarea roșie marchează depolarizarea. În cursul depolarizării, potențialul negativ normal din interiorul fibrei musculare se inversează și devine ușor pozitiv în interior și negativ în exterior.

În **Figura 11-2A**, depolarizarea, marcată prin sarcini pozitive de culoare roșie în interior și sarcini negative de culoare roșie în exterior, se propagă de la stânga la dreapta. Prima jumătate a fibrei este deja depolarizată, în timp ce a doua jumătate este încă polarizată. Prin urmare, electrodul stâng situat la exteriorul fibrei se află într-o arie electronegativă, iar electrodul drept într-o arie electropozitivă, ceea ce duce la înregistrarea unei unde pozitive de către aparat. Înregistrarea modificărilor de potențial dintre cei doi electrozi, realizată cu un dispozitiv de înregistrare rapidă, este ilustrată în dreapta fibrei musculare. Se observă faptul că atunci când depolarizarea ajunge în zona mediană a fibrei musculare din **Figura 11-2A**, înregistrarea atinge nivelul maxim al valorii pozitive.

În **Figura 11-2B**, depolarizarea s-a extins la nivelul întregii fibre musculare, iar înregistrarea din dreapta a revenit la valoarea zero deoarece ambii electrozi se află în arii de electronegativitate egală. Unda completă este o undă de depolarizare, deoarece este consecința propagării depolarizării de-a lungul membranei fibrei musculare.

Figura 11-2C ilustrează repolarizarea aceleiași fibre musculare până în zona mediană, cu revenirea valorilor pozitive la exteriorul fibrei musculare. În acest moment, electrodul stâng se află într-o arie electropozitivă, iar electrodul drept într-o arie de electronegativitate. Această polaritate este opusă polarității din **Figura 11-2A**. În consecință, unda înregistrată în dreapta figurii devine negativă.

În **Figura 11-2D**, fibra musculară este complet repolarizată și ambii electrozi se află în arii electropozitive, astfel că între ei nu se înregistrează nicio diferență de potențial. În consecință, în înregistrarea din dreapta figurii potențialul revine la valoarea zero. Această undă negativă completă este o undă de repolarizare deoarece este consecința propagării repolarizării de-a lungul membranei fibrei musculare.

Relația potențialului de acțiune monofazic al mușchiului ventricular cu complexul QRS și unda T în electrocardiograma standard. Potențialul de acțiune monofazic al mușchiului ventricular, discutat în Capitolul 10, are o durată normală de 0,25-0,35 secunde. Partea superioară a **Figurii 11-3** ilustrează un potențial de acțiune monofazic înregistrat cu ajutorul unui microelectrod inserat în interiorul unei singure fibre musculare ventriculare. Devierea

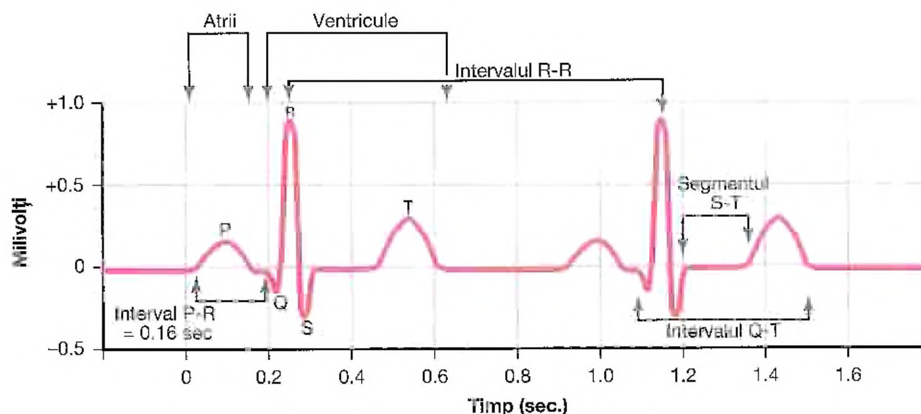


Figura 11-1. Electrocardiograma normală.

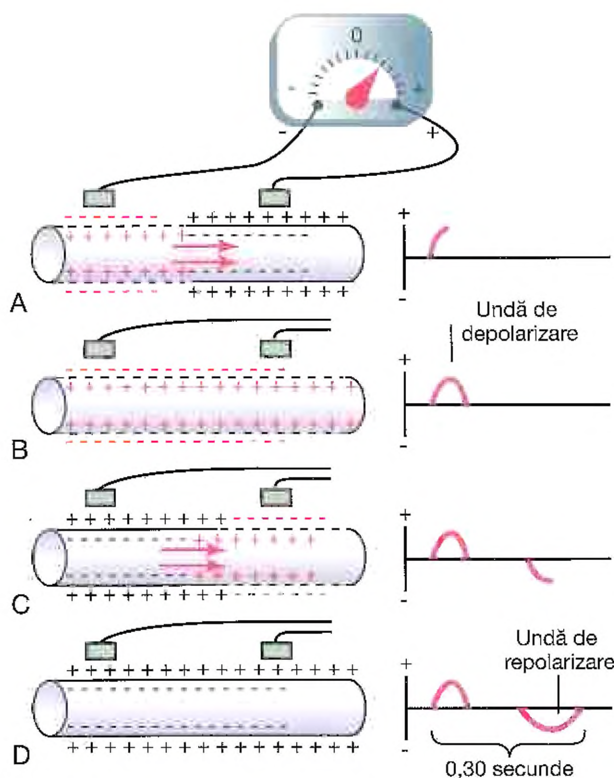


Figura 11-2. Înregistrarea undei de depolarizare (A și B) și a undei de repolarizare (C și D) într-o fibră musculară cardiacă.

superioară a acestui potențial este cauzată de depolarizare, iar revenirea potențialului la nivelul de repaus este consecința repolarizării.

În partea inferioară a **Figurii 11-3** se află o înregistrare simultană a ECG în același ventricul. Se observă apariția complexului QRS la începutul potențialului de acțiune monofazic și al undei T la finalul acestuia. Se constată de asemenea faptul că *niciun potențial de acțiune nu este înregistrat pe ECG atunci când mușchiul ventricular este complet polarizat sau complet depolarizat.* Curentul electric se propagă dintr-o arie ventriculară în alta numai atunci când mușchiul este parțial polarizat și parțial depolarizat și, prin urmare, curentul electric se propagă către suprafața corpului și stă la baza înregistrării ECG.

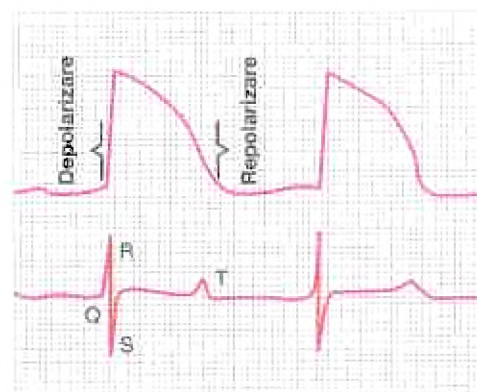


Figura 11-3. Sus, potențial de acțiune monofazic al unei fibre musculare ventriculare înregistrat în cursul funcției cardiace normale, ilustrând depolarizarea rapidă și apoi repolarizarea care survine lent în cursul fazei de platou și rapid către terminarea acesteia. **Jos**, electrocardiograma înregistrată simultan.

RELAȚIA CONTRACȚIEI ATRIALE ȘI VENTRICULARE CU UNDELE ELECTROCARDIOGRAMEI

Contracția musculară necesită propagarea depolarizării prin masa musculară și inițierea proceselor chimice specifice. În **Figura 11-1**, unda P se produce la începutul contracției atriale, iar complexul de unde QRS la începutul contracției ventriculare. Contracția ventriculară se menține până după producerea repolarizării, cu alte cuvinte, după terminarea undei T.

Atriile se repolarizează la 0,15-0,20 secunde după terminarea undei P, care coincide aproximativ cu momentul începerii înregistrării complexului QRS pe ECG. În consecință, unda de repolarizare atrială, cunoscută sub denumirea de *undă T atrială,* este în general mascată de complexul QRS mult mai larg. Din acest motiv, unda T atrială este rareori observată electrocardiografic.

Unda repolarizării ventriculare este unda T înregistrată pe ECG normală. În mod obișnuit, repolarizarea anumitor fibre musculare ventriculare începe la circa 0,20 secunde după debutul undei de depolarizare (complexul QRS), în timp ce în multe alte fibre perioada este de 0,35 secunde. Prin urmare, procesul de repolarizare ventriculară se extinde pe o perioadă lungă, de aproximativ 0,15 secunde. Din acest motiv, unda T înregistrată pe ECG normală este o undă prelungită, dar voltajul acesteia este considerabil inferior celui al complexului QRS, situație cauzată parțial de durata prelungită.

VOLTAJUL ȘI CALIBRAREA DEPENDENTĂ DE TIMP A ELECTROCARDIOGRAMEI

Toate înregistrările electrocardiografice sunt efectuate după calibrarea adecvată a liniilor hârtiei de înregistrare. Fie aceste linii sunt deja înregistrate pe hârtie, așa cum este cazul înregistrărilor cu peniță, fie sunt înregistrate pe hârtie odată cu efectuarea ECG, așa cum este cazul tipurilor de electrocardiografe fotografice.

Așa cum este prezentat în **Figura 11-1**, liniile de calibrare orizontală sunt dispuse astfel încât 10 diviziuni ale liniilor mai subțiri situate mai jos și mai sus de ECG standard să reprezinte 1 mV cu pozitivitatea în direcția superioară și negativitatea în direcția inferioară.

Liniile verticale ale ECG sunt linii de calibrare dependente de timp. O ECG normală este înregistrată la o viteză de 25 mm/sec, uneori fiind folosite și viteze mai mari. Prin urmare, fiecare 25 mm în direcția orizontală sunt echivalentul unei secunde, și fiecare segment de 5 mm indicat prin liniile verticale îngroșate reprezintă 0,20 secunde. Intervalele de 0,20 secunde sunt divizate în cinci intervale mai scurte prin linii subțiri, cu durata de 0,04 secunde fiecare.

Voltajele normale ale electrocardiogramei. Voltajele înregistrate ale undelor ECG normale depind de modul în care sunt aplicați electrozii la suprafața corpului și de apropierea acestora de cord. Atunci când un electrod este plasat direct la nivelul ventriculelor și un altul în orice regiune la distanță de cord, voltajul complexului QRS poate fi crescut, până la 3-4 mV. Chiar și acest voltaj este mic în comparație cu potențialul de acțiune monofazic de 110 mV înregistrat prin aplicarea directă a electrodului pe membrana fibrei musculare cardiace. Prin înregistrarea ECG cu electrozi plasați la nivelul celor două brațe sau al unui braț și al unui picior, voltajul complexului QRS este în general de 1-1,5 mV măsurați de la vârful undei R la marginea inferioară a undei S, voltajul undei P este între 0,1-0,3 mV, iar cel al undei T este între 0,2-0,3 mV.

Intervalul P-Q sau P-R. Perioada dintre debutul undei P și debutul complexului QRS este intervalul dintre începutul excitației electrice a atriilor și începutul excitației ventriculare. Această perioadă poartă denumirea de *interval P-Q*. Durata normală a acestuia este de aproximativ 0,16 secunde. (frecvent, acest interval este denumit *interval P-R* deoarece unda Q poate lipsi.)

Intervalul Q-T. Contracția ventriculară durează aproximativ de la debutul undei Q (sau al undei R, dacă unda Q este absentă) până la terminarea undei T. Acest interval este denumit *interval Q-T* și are în mod normal durata de aproximativ 0,35 secunde.

Determinarea electrocardiografică a frecvenței cardiace. Frecvența cardiacă poate fi determinată cu ușurință din studiul ECG deoarece frecvența cardiacă corespunde intervalului dintre două bătăi cardiace succesive. Dacă intervalul dintre două bătăi, determinat în funcție de liniile de calibrare, este de 1 secundă, atunci frecvența cardiacă este de 60 bătăi pe minut. Intervalul normal dintre două complexe QRS succesive la adult este de circa 0,83 secunde. Acesta corespunde unei frecvențe cardiace de 60/0,83 pe minut, adică 72 bătăi pe minut.

FLUXUL CURENTULUI DE-A LUNGUL CORDULUI ÎN TIMPUL CICLULUI CARDIAC

ÎNREGISTRAREA POTENȚIALELOR ELECTRICE DINTR-O MASĂ PARȚIAL DEPOLARIZATĂ A MUȘCHIULUI CARDIAC SINCIȚIAL

Figura 11-4 ilustrează o masă sincițială de mușchi cardiac, care este stimulată în punctul cel mai central al acesteia. Anterior stimulării, toate suprafețele externe ale celulelor musculare au fost încărcate electropozitiv, iar suprafețele interne electronegativ. Din motive prezentate în Capitolul 5 în descrierea potențialelor membranare, imediat ce aria sincițiului cardiac este depolarizată, sarcinile negative se deplasează către exteriorul fibrelor musculare depolarizate, astfel încât această parte a suprafeței devine electronegativă (vezi semnele negative din **Figura 11-4**). Suprafața cardiacă rămasă, și care este încă polarizată, este reprezentată prin semne pozitive. Prin urmare, un înregistrator conectat cu

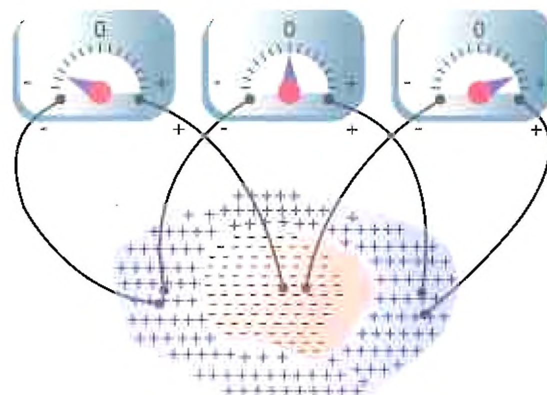


Figura 11-4. Apariția unor potențiale instantanee la suprafața unei mase musculare cardiace care a fost depolarizată în zona centrală.

terminalul său negativ la aria de depolarizare și cu cel pozitiv la una dintre ariile încă polarizate, așa cum reiese din partea dreaptă a figurii, exprimă o valoare pozitivă.

Plasarea altor doi electrozi și citirea rezultatelor înregistrate sunt, de asemenea, demonstrate în **Figura 11-4**. Acestea trebuie studiate cu atenție, iar cititorul trebuie să descifreze cauzele rezultatelor obținute. Deoarece depolarizarea se propagă în toate direcțiile cordului, diferențele de potențial ilustrate în figură persistă numai câteva miimi de secundă, iar măsurătorile voltajului pot fi obținute numai prin folosirea unui aparat cu înregistrare rapidă.

FLUXUL PERICARDIAC AL CURENȚILOR ELECTRICI LA NIVELUL TORACELUI

Figura 11-5 ilustrează localizarea mușchiului ventricular la nivelul toracelui. Chiar și plămânii, deși în cea mai mare parte plini cu aer, conduc curentul electric într-o manieră suprinzătoare, iar fluidele din alte țesuturi pericardiace au conductibilitate mai mare. Prin urmare, cordul este suspendat într-un mediu conductiv. Prin depolarizarea unei porțiuni ventriculare, aceasta devine electronegativă comparativ cu restul masei ventriculare, ceea ce conduce la propagarea curentului electric din aria depolarizată către aria polarizată prin circuite marcate în figură.

Din discuția despre sistemul Purkinje din Capitolul 10 trebuie reamintit faptul că impulsul cardiac ajunge inițial în ventricule la nivelul septului și apoi se propagă către suprafețele interioare ale restului ventriculelor, așa cum este ilustrat în **Figura 11-5** prin ariile de culoare roșie și prin semnele negative. Acest fapt conduce la electronegativarea interiorului ventriculelor și electropozitivarea pereților exteriori ai acestora și propagarea curentului electric prin fluidele periventriculare, de-a lungul unor căi eliptice demonstrate de săgețile curbe din figură. Prin media aritmetică a tuturor căilor de propagare a curentului (liniile eliptice din figură) se constată că *fluxul mediu al curentului survine odată cu electronegativitatea cordului și pozitivitatea apexului inimii.*

În cursul celei mai mari părți a restului procesului de depolarizare, curentul continuă să circule în aceeași direcție, în timp ce depolarizarea se propagă dinspre suprafața endocardică în exterior prin masa musculară ventriculară. Apoi, imediat înainte de finalizarea propagării depolarizării prin ventricule, direcția medie rezultantă a fluxului curentului se inversează pentru 0,01 secunde și se propagă dinspre apexul ventricular către bază, deoarece ultima porțiune depolarizată a cordului este reprezentată de pereții exteriori ventriculari din apropierea bazei inimii.

În consecință, în ventriculele cordului normal, curentul circulă dinspre negativ spre pozitiv, din direcția bazei către apexul cardiac în cursul întregului ciclu de depolarizare, cu excepția perioadei terminale a acestuia. Prin conectarea unui dispozitiv de măsurare la electrozi situați pe suprafața corpului, după cum este ilustrat în **Figura 11-5**, electrodul situat mai aproape de bază va indica o valoare negativă, în timp ce electrodul situat în apropierea apexului va indica o valoare pozitivă, iar înregistrarea de pe ECG va avea o valoare pozitivă.

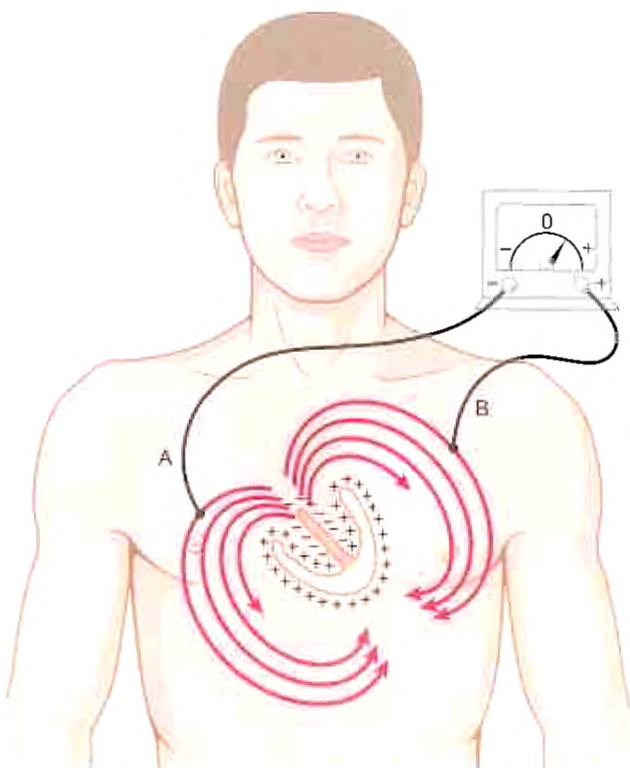


Figura 11-5. Propagarea toracică a curentului electric în jurul ventriculelor parțial depolarizate. A și B sunt electrozi.

DERIVAȚIILE ELECTROCARDIOGRAFICE

TREI DERIVAȚII BIPOLARE ALE MEMBRELOR

Figura 11-6 prezintă conexiunile electrice dintre membrele pacientului și electrocardiograf pentru înregistrarea electrocardiogramelor din așa-numitele *derivații bipolare standard ale membrelor.* Termenul de „bipolar" desemnează faptul că electrocardiograma este înregistrată cu ajutorul a doi electrozi plasați de părți opuse ale corpului, în acest caz la nivelul membrelor. Prin urmare, o „derivație" nu este o conexiune a unui singur electrod la corpul pacientului, ci o combinație de doi electrozi împreună cu conexiunile acestora, pentru a închide un circuit complet între corp și electrocardiograf. În imagine, electrocardiograful este reprezentat în fiecare situație printr-un dispozitiv de măsurare, deși electrocardiografele actuale sunt dispozitive de înregistrare rapidă cu afișaj electronic.

Derivația I. În înregistrarea derivației I cu electrozi aplicați pe membrele superioare, terminalul negativ al electrocardiografului este conectat la brațul drept, iar terminalul pozitiv la brațul stâng. Prin urmare, atunci când punctul în care brațul drept se conectează cu toracele este

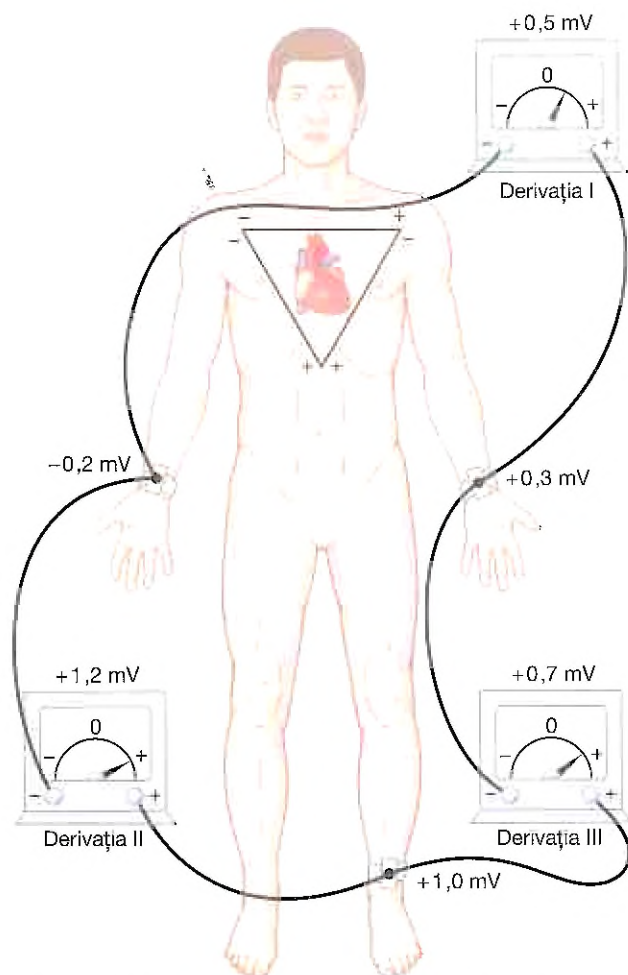


Figura 11-6. Dispunerea convenţională a electrozilor pentru înregistrarea derivaţiilor electrocardiografice standard. Triunghiul lui Einthoven este reprezentat pe suprafaţa toracelui.

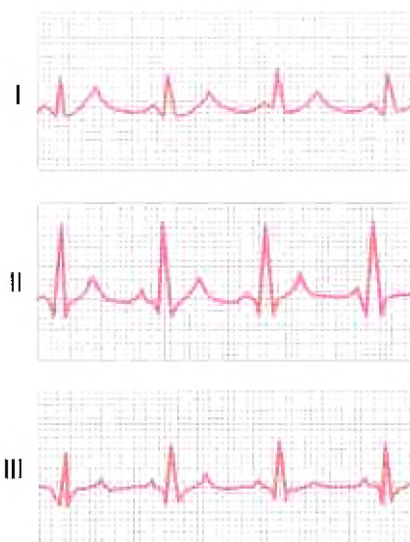


Figura 11-7. Electrocardiograme normale înregistrate în cele trei derivaţii electrocardiografice standard.

electronegativ în raport cu punctul de conectare al braţului stâng, electrocardiograful înregistrează o valoare pozitivă, ceea ce se traduce printr-un voltaj superior valorii zero pe ECG. În situaţia opusă, electrocardiograful înregistrează un voltaj inferior valorii zero.

Derivaţia II. Pentru a înregistra derivaţia II a membrelor, terminalul negativ al electrocardiografului este conectat la braţul drept, iar terminalul pozitiv la piciorul stâng. Prin urmare, atunci când braţul drept este negativ raportat la piciorul stâng, electrocardiograful înregistrează o valoare pozitivă.

Derivaţia III. Pentru a înregistra derivaţia III a membrelor, terminalul negativ al electrocardiografului este conectat la braţul stâng, iar terminalul pozitiv la piciorul stâng. Prin urmare, electrocardiograful înregistrează o valoare pozitivă atunci când braţul stâng este negativ raportat la piciorul stâng.

Triunghiul lui Einthoven. În Figura 11-6, triunghiul denumit *triunghiul lui Einthoven* este desenat în jurul ariei cardiace. Triunghiul ilustrează faptul că cele două braţe împreună cu piciorul stâng formează vârfurile triunghiului care înconjoară cordul. Cele două vârfuri din porţiunea superioară a triunghiului reprezintă punctele în care cele două braţe sunt conectate electric cu fluidele din jurul cordului, iar vârful din porţiunea inferioară este punctul în care piciorul stâng este conectat cu fluidele.

Legea lui Einthoven. Legea lui Einthoven afirmă că dacă ECG înregistrează simultan toate cele trei derivaţii ale membrelor, suma potenţialelor înregistrate în derivaţiile I şi III este egală cu valoarea potenţialului din derivaţia II.

Potenţialul din derivaţia I + Potenţialul din derivaţia III = Potenţialul din derivaţia II

Cu alte cuvinte, dacă se cunosc potenţialele electrice ale oricăror două din cele trei derivaţii bipolare ale membrelor la orice moment dat, cel de-al treilea poate fi determinat matematic prin sumarea celor două. Semnele pozitive şi negative ale derivaţiilor trebuie luate în considerare în efectuarea sumelor.

Spre exemplu, se presupune că (aşa cum este ilustrat în Figura 11-6) braţul drept are valoarea de -0,2 mV (negativă) faţă de potenţialul mediu al corpului, braţul stâng are valoarea de +0,3 mV (pozitivă), iar piciorul stâng are valoarea de +1 mV (pozitivă). În dispozitivul de înregistrare din figură se observă că derivaţia I înregistrează un potenţial pozitiv de +0,5 mV, deoarece aceasta este diferenţa între -0,2 mV înregistraţi la braţul drept şi +0,3 mV înregistraţi la braţul stâng. În mod similar, derivaţia III înregistrează un potenţial pozitiv de +0,7 mV, iar derivaţia II un potenţial pozitiv de

+1,2 mV deoarece acestea sunt diferențele instantanee de potențial între respectivele perechi de membre.

Se observă faptul că suma voltajelor din derivațiile I și III este egală cu voltajul derivației II; mai exact, 0,5 plus 0,7 = 1,2. Matematic, acest principiu denumit legea lui Einthoven este valid în orice moment în care cele trei derivații bipolare „standard" ale membrelor sunt înregistrate pe ECG.

Electrocardiograma normală înregistrată prin cele trei derivații bipolare standard ale membrelor. **Figura 11-7** prezintă înregistrările electrocardiogramelor în derivațiile I, II și III. Este evident că electrocardiogramele înregistrate în cele trei derivații sunt similare, deoarece toate înregistrează unde P și T pozitive, iar cea mai mare parte a complexului QRS este pozitivă pe fiecare ECG.

La analiza celor trei electrocardiograme se poate demonstra, prin măsurători adecvate și observarea atentă a polarităților, că în orice moment suma potențialelor din derivațiile I și III este egală cu potențialul derivației II, fapt care confirmă validitatea legii lui Einthoven.

Având în vedere că înregistrările din toate derivațiile bipolare ale membrelor sunt similare, nu este foarte important care derivație este înregistrată în vederea diagnosticului diferitelor aritmii cardiace, deoarece diagnoticul de aritmie depinde în principal de relația temporală a diferitelor unde ale ciclului cardiac. Diagnosticul de afecțiune a musculaturii atriale sau ventriculare sau a sistemului de conducere Purkinje necesită însă înregistrarea tuturor acestor derivații, deoarece anomaliile contracției miocardului sau ale conducerii impulsului cardiac modifică pattern-ul electrocardiogramelor în mod semnificativ în anumite derivații, în timp ce altele sunt nemodificate. Interpretarea electrocardiografică a acestor două tipuri de afecțiuni – cardiomiopatii și aritmii cardiace – este prezentată separat în Capitolele 12 și 13.

DERIVAȚIILE TORACICE (DERIVAȚIILE PRECORDIALE)

Electrocardiogramele sunt frecvent înregistrate cu un electrod plasat pe suprafața anterioară a toracelului într-unul din punctele situate deasupra regiunii cardiace (vezi **Figura 11-8**). Acest electrod numit *electrod explorator* este conectat la terminalul pozitiv al electrocardiografului, iar electrodul electronegativ, denumit *electrod indiferent*, este conectat prin rezistențe electrice egale la brațul drept, brațul stâng și piciorul stâng, toate în același timp, după cum este ilustrat în figură. În general sunt înregistrate șase derivații standard ale toracelui, consecutiv câte una, prin plasarea secvențială a electrodului toracic în cele șase puncte ilustrate în diagramă. Cele șase înregistrări diferite sunt cunoscute ca V_1, V_2, V_3, V_4, V_5, și V_6.

Figura 11-9 prezintă electrocardiogramele cordului sănătos, așa cum sunt înregistrate în cele șase derivații toracice standard. Deoarece cordul este situat relativ superficial raportat la suprafața toracelui, fiecare derivație toracică înregistrează în principal potențialul electric al musculaturii cardiace situate subiacent electrodului. Prin urmare, anomalii minore ale ventriculelor, în mod particular ale peretelui ventricular anterior, pot produce modificări ale electrocardiogramelor înregistrate prin derivațiile toracice.

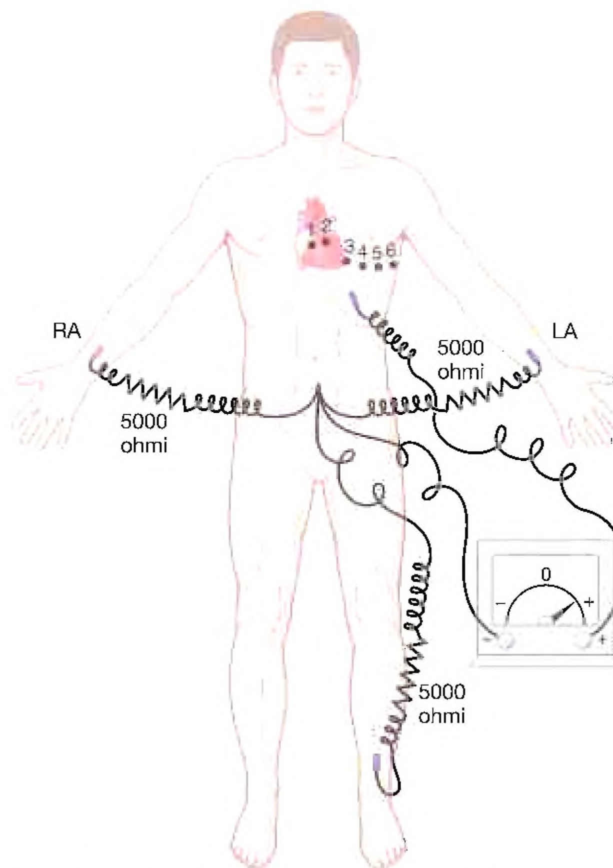


Figura 11-8. Conexiunile corpului cu electrocardiograful pentru înregistrarea derivațiilor toracice. LA, brațul stâng; RA, brațul drept.

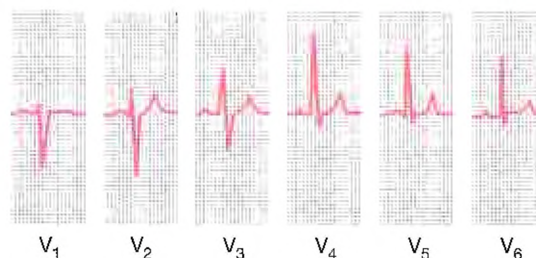


Figura 11-9. Electrocardiograme normale înregistrate în cele șase derivații toracice standard.

În derivațiile V_1 și V_2, înregistrarea complexului QRS este în principal negativă deoarece, așa cum este prezentat și în **Figura 11-8**, electrodul toracic în aceste derivații este localizat mai aproape de baza cordului decât de apex, iar baza inimii este electronegativă pe parcursul celei mai mari părți a procesului de depolarizare ventriculară. În schimb, complexele QRS din derivațiile V_4, V_5 și V_6 au valoare pozitivă, deoarece electrodul toracic în aceste derivații este situat în apropierea apexului cordului, care este electropozitiv în timpul procesului de depolarizare.

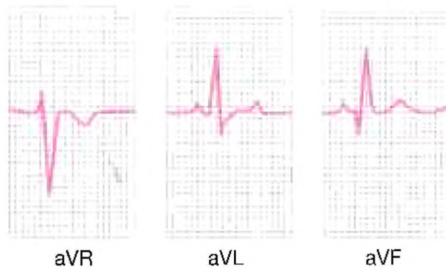


Figura 11-10. Electrocardiograme normale înregistrate în cele trei derivații unipolare augmentate ale membrelor.

DERIVAȚIILE UNIPOLARE AUGMENTATE ALE MEMBRELOR

Un alt sistem de derivații larg utilizat este sistemul *derivațiilor unipolare augmentate ale membrelor.* În acest tip de înregistrare, două membre sunt conectate prin rezistențe electrice la terminalul electronegativ al electrocardiografului, iar cel de-al treilea membru este conectat la terminalul pozitiv. Atunci când terminalul pozitiv se află la nivelul brațului drept, derivația este denumită aVR; atunci când conexiunea se face la nivelul brațului stâng, derivația este notată aVL, iar în cazul piciorului stâng aVF.

Înregistrările normale ale derivațiilor unipolare augmentate ale membrelor sunt prezentate în **Figura 11-10**. Toate acestea sunt similare cu derivațiile standard ale membrelor, cu excepția aVR, care este inversată. (Care este cauza acestei inversiuni? Studiați polaritatea conexiunilor electrocardiografului pentru a găsi răspunsul.)

Metode de înregistrare a electrocardiogramelor

Uneori, curenții electrici generați de către mușchiul cardiac în cursul fiecărei bătăi cardiace modifică potențialele electrice și polaritățile de partea respectivă a cordului în mai puțin de 0,01 secunde. Prin urmare, este esențial ca orice electrocardiograf să răspundă rapid la aceste modificări de potențial. Electrocardiografele din clinicile moderne utilizează sisteme dependente de calculator cu afișaj electronic.

Electrocardiografia ambulatorie

Electrocardiogramele standard oferă informații privind evenimentele electrice ale cordului pe o durată scurtă de timp, în mod normal cu pacientul aflat în repaus. În condițiile existenței unei anomalii de ritm cardiac ocazionale, dar importantă, este utilă examinarea electrocardiografică pe o perioadă mai lungă de timp, permițând astfel evaluarea modificărilor electrice tranzitorii care pot fi ratate de o ECG standard. Extinderea ECG în vederea obținerii informațiilor privind fenomenele electrice ale cordului în timp ce pacientul își desfășoară activitățile zilnice poartă denumirea de *electrocardiografie ambulatorie*.

Monitorizarea ECG ambulatorie este utilizată în mod normal atunci când un pacient descrie simptome ce pot fi provocate de o aritmie tranzitorie sau de alte anomalii cardiace tranzitorii. Aceste simptome includ angina pectorală, sincopa (leșinul) sau lipotimia, amețeala și bătăi cardiace neregulate. Informația esențială necesară diagnosticării unei aritmii tranzitorii grave sau a altor boli cardiace este obținută din înregistrarea ECG a acesteia în momentul apariției simptomului. Deoarece variabilitatea zilnică în frecvența aritmiilor este diferită, detectarea necesită monitorizare ECG ambulatorie pe durata unei zile întregi.

Există două categorii de aparate de înregistrare electrocardiografică ambulatorie: (1) aparate cu înregistrare continuă, utilizate în mod normal pe o durată de 24 până la 48 de ore pentru a investiga legătura dintre simptome și evenimentele electrocardiografice care pot să apară în acel moment, și (2) aparate cu înregistrare intermitentă, utilizate pentru perioade de timp mai lungi (săptămâni până la luni) pentru a obține înregistrări concise, intermitente, pentru a detecta fenomene care apar rar. În unele cazuri, un aparat mic, de dimensiunea unui pachet de gumă de mestecat și denumit *înregistrator implantabil (loop recorder)*, este implantat subcutanat la nivel cardiac pentru 2 până la 3 ani. Acest aparat poate fi programat să inițieze înregistrarea atunci când frecvența cardiacă scade sub sau crește peste un nivel setat, sau poate fi activat manual de către pacient în momentul în care apar simptome precum amețeala. Progresele înregistrate în domeniul tehnologiei digitale și apariția aparatelor de înregistrare dotate cu microprocesoare permit, în momentul de față, transmiterea continuă sau intermitentă a datelor digitale ECG prin telefon, iar sisteme de software sofisticate permit analiza rapidă computerizată „online" a datelor, pe măsura obținerii lor.

Bibliografie

A se consulta bibliografia de la Capitolul 13.



Interpretarea electrocardiografică a afecțiunilor mușchiului cardiac și anomaliilor fluxului sangvin coronar: analiza vectorilor

Din descrierea transmiterii impulsului prin cord din Capitolul 10 este evident faptul că orice modificare a pattern-ului acestei transmiteri poate conduce la propagarea unor potențiale electrice cardiace anormale și are ca rezultat modificarea electrocardiografică (ECG) a formei undelor. Din acest motiv, aproape toate afecțiunile mușchiului cardiac pot fi diagnosticate prin analiza diferitelor unde prezente în derivațiile electrocardiografice.

PRINCIPIILE ANALIZEI VECTORIALE A ELECTROCARDIOGRAMEI

UTILIZAREA VECTORILOR PENTRU A REPREZENTA POTENȚIALELE ELECTRICE

Înainte de a înțelege modul în care tulburările cardiace modifică aspectul ECG, este necesară familiarizarea cu noțiunile de *vector* și *analiză vectorială*, aplicată potențialelor electrice manifeste intra- și pericardiac.

În Capitolul 11 a fost subliniat faptul că potențialul electric cardiac se propagă într-o direcție specifică prin cord la un moment dat al ciclului cardiac. Un vector este definit printr-o săgeată îndreptată cu *vârful în direcția pozitivă* a potențialului electric generat de fluxul curentului electric. De asemenea, prin convenție, lungimea săgeții este *direct proporțională cu voltajul potențialului.*

Vectorul „rezultant" cardiac în orice moment dat. **Figura 12-1** ilustrează, prin aria întunecată și semnele negative, depolarizarea septului interventricular și a regiunilor apicale ale pereților endocardici ale celor două ventricule. În acest moment al excitației cardiace, curentul electric circulă între ariile depolarizate din interiorul inimii și ariile nedepolarizate situate în exteriorul cordului, după cum indică săgețile eliptice lungi. O parte din acest curent circulă către interiorul camerelor cardiace, direct din ariile depolarizate către ariile care sunt încă polarizate. Global, fluxul de curent electric cu traiect descendent de la baza ventriculelor către apex este considerabil mai mare decât cel cu traiect ascendent. În consecință, vectorul care sumează potențialul generat la un moment dat, numit *vector medie instantaneu* este reprezentat prin *săgeata lungă de culoare neagră* desenată prin centrul ventriculelor dinspre bază către apex. În plus, deoarece valoarea sumată a curentului este considerabilă, potențialul este mare iar vectorul este lung.

DIRECȚIA VECTORULUI ESTE INDICATĂ PRIN VALOAREA EXPRIMATĂ ÎN GRADE

Atunci când un vector este perfect orizontal și direcționat către partea stângă a persoanei, acesta se află în prelungirea direcției de zero grade (vezi **Figura 12-2**). Din acest punct de referință zero, scala vectorilor este rotată în sensul acelor de ceasornic: când vectorul se prelungește de sus în jos în poziție verticală, acesta are o direcție de +90 de grade; atunci când vectorul se prelungește din stânga în dreapta unei persoane, acesta are o direcție de +180 de grade; iar atunci când se prelungește perfect vertical în sus, direcția este de -90 (sau +270) de grade.

În cazul cordului normal, direcția medie a vectorului în cursul propagării undei de depolarizare prin ventricule, numită *vectorul medie QRS*, este de circa +59 de grade și este ilustrată prin vectorul A desenat prin centrul **Figurii 12-2** în direcția +59 de grade. Aceasta exprimă faptul că în cursul celei mai mari părți a undei de depolarizare, apexul cordului se menține pozitiv în raport cu baza cordului (după cum va fi discutat ulterior în acest capitol).

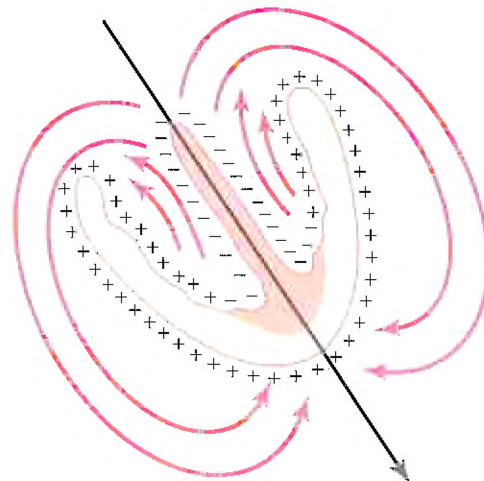


Figura 12-1. Vectorul medie prin ventriculele parțial depolarizate.

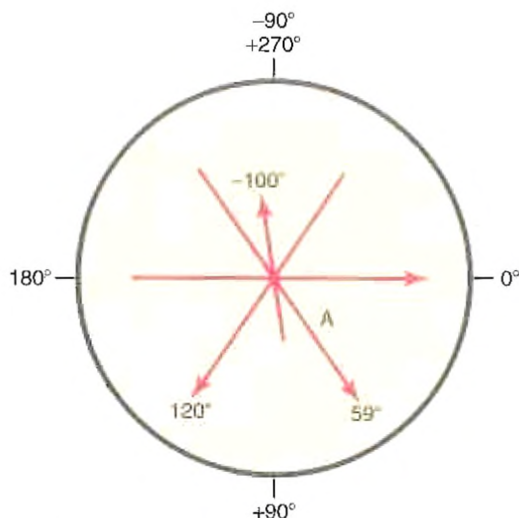


Figura 12-2. Vectorii desenați reprezintă potențialele în cazul unor corduri diferite, precum și axa potențialelor (exprimată în grade) pentru fiecare cord.

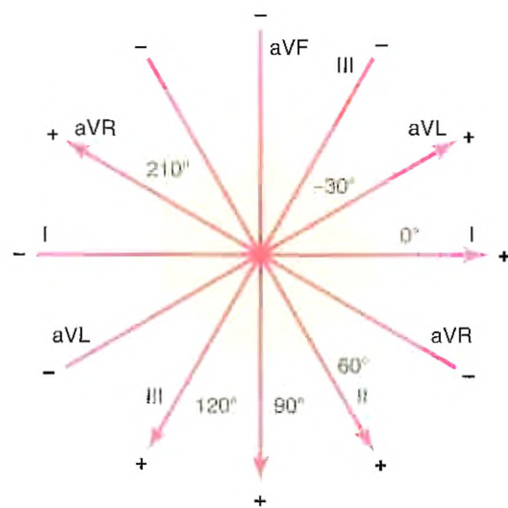


Figura 12-3. Axele celor trei derivații bipolare și ale celor trei derivații unipolare.

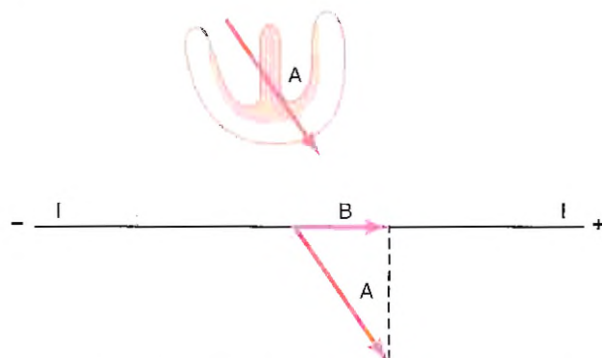


Figura 12-4. Determinarea vectorului proiectat B de-a lungul axei derivației I când vectorul A reprezintă potențialul instantaneu în ventricule.

AXUL CORESPONDENT FIECĂREI DERIVAȚII BIPOLARE STANDARD ȘI FIECĂREI DERIVAȚII UNIPOLARE A MEMBRELOR

În Capitolul 11 au fost descrise cele trei derivații bipolare standard, precum și cele trei derivații unipolare ale membrelor. Fiecare derivație este de fapt o pereche de electrozi conectată la corpul uman de părți opuse ale cordului, iar direcția dinspre electrodul negativ către cel pozitiv poartă numele de „axul" derivației. Derivația I este înregistrată de către doi electrozi plasați la nivelul celor două brațe. Deoarece electrozii se află în direcție perfect orizontală, cu electrodul pozitiv la stânga, axul derivației I este la zero grade.

În derivația II, electrozii sunt plasați la nivelul brațului drept și respectiv al piciorului stâng. Brațul drept se conectează la trunchi în colțul drept superior, iar piciorul stâng se conectează în colțul stâng inferior. Prin urmare, direcția acestei derivații este la aproximativ +60 de grade.

Printr-o analiză similară se constată faptul că derivația III are un ax la aproximativ +120 de grade; derivația aVR, +210 grade; aVF, +90 de grade; și aVL, -30 de grade. Aceste direcții ale tuturor axelor corespondente derivațiilor de mai sus sunt ilustrate în **Figura 12-3**, care este cunoscută ca *sistemul hexagonal de referință*. Polaritățile electrozilor sunt marcate în figură prin semnele plus și minus. *Pentru a înțelege acest capitol în întregime, cititorul trebuie să cunoască aceste axe și polaritățile corespondente, în mod special pentru derivațiile bipolare ale membrelor I, II și III.*

ANALIZA VECTORIALĂ A POTENȚIALELOR ÎNREGISTRATE ÎN DIFERITE DERIVAȚII

Figura 12-4 ilustrează un cord parțial depolarizat, cu vectorul A reprezentând direcția medie instantanee a fluxului curentului în ventricule. În acest caz, direcția vectorului este +55 de grade, iar voltajul potențialului reprezentat prin lungimea vectorului A este de 2 mV. În diagrama de sub cord, vectorul A este din nou ilustrat, iar linia orizontală reprezintă axul derivației I în direcția zero grade. Pentru a determina cât anume din voltajul vectorului A va fi înregistrat în derivația I, este desenată (de la vârful vectorului A către axul derivației I) o linie perpendiculară pe axul derivației I, iar un așa-numit *vector proiectat B* este desenat de-a lungul axului derivației I. Vârful acestui vector proiectat este îndreptat către terminația pozitivă a axului derivației I, ceea ce semnifică o înregistrare electrocardiografică pozitivă în derivația I. Voltajul înregistrat instantaneu va fi egal cu lungimea vectorului *B* împărțită la lungimea vectorului *A* și înmulțit cu 2 mV, cu alte cuvinte 1 mV.

Figura 12-5 ilustrează un alt exemplu de analiză vectorială. În acest exemplu, vectorul A reprezintă potențialul electric și axul acestuia la un moment dat în cursul depolarizării cardiace ventriculare, în care partea stângă a inimii se depolarizează mai rapid decât cea dreaptă. În acest caz, vectorul instantaneu are direcția de 100 de grade, iar voltajul său este din nou de 2 mV. Pentru a determina potențialul înregistrat în derivația I, se desenează o linie

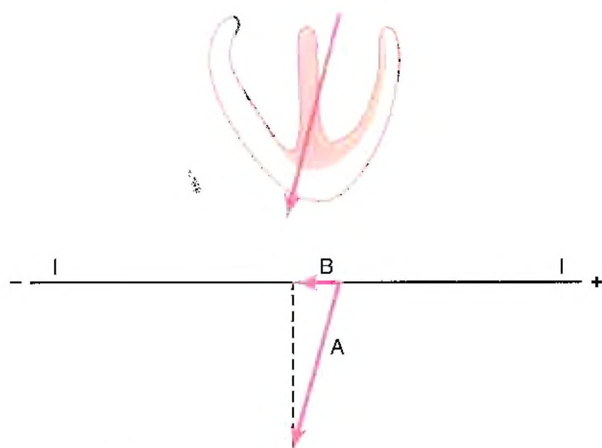


Figura 12-5. Determinarea vectorului proiectat B de-a lungul axei derivației I atunci când vectorul A reprezintă potențialul instantaneu în ventricule.

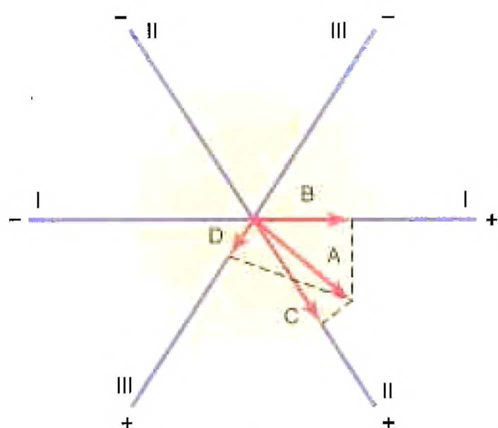


Figura 12-6. Determinarea vectorilor proiectați în derivațiile I, II și III, când vectorul A reprezintă potențialul instantaneu în ventricule.

perpendiculară pornind de la vârful vectorului A către axul derivației I și se obține vectorul proiectat B. Vectorul B este foarte scurt, și de această dată este îndreptat în direcție negativă, ceea ce semnifică o înregistrare momentană electrocardiografică în derivația I (sub linia izoelectrică a ECG), iar voltajul înregistrat va avea o valoare mică de circa -0,3 mV. Această figură demonstrează faptul că *atunci când vectorul cardiac are o direcție aproape perpendiculară pe axul derivației, voltajul înregistrat electrocardiografic în această derivație este foarte mic.* În schimb, *atunci când vectorul cardiac are aproape același ax cu cel al derivației, va fi înregistrat întregul potențial al vectorului.*

Analiza vectorială a potențialelor din cele trei derivații bipolare standard ale membrelor. În **Figura 12-6**, vectorul A descrie potențialul electric instantaneu al unei inimi parțial depolarizate. Pentru a determina potențialul înregistrat electrocardiografic în acest moment în cele trei derivații bipolare standard ale membrelor, au fost desenate linii perpendiculare (*liniile punctate*) pornind de la vârful vectorului A către cele trei linii care reprezintă axele celor trei derivații standard, după cum este ilustrat în figură. Vectorul proiectat B descrie potențialul înregistrat în acel moment în derivația I, vectorul proiectat C descrie potențialul din derivația II, iar vectorul proiectat D descrie potențialul din derivația III. În fiecare dintre acestea, înregistrarea electrocardiografică este pozitivă – cu alte cuvinte, deasupra liniei izoelectrice - deoarece vectorii proiectați au direcția pozitivă de-a lungul axelor tuturor derivațiilor. Potențialul în derivația I (vectorul B) este aproximativ jumătate din potențialul actual cardiac (vectorul A); în derivația II (vectorul C) potențialul este aproximativ egal cu cel cardiac; iar în derivația III (vectorul D) este aproximativ o treime din cel cardiac.

O analiză identică poate fi utilizată pentru a determina potențialele înregistrate în derivațiile augmentate ale membrelor, cu excepția faptului că axele derivațiilor augumentate (vezi **Figura 12-3**) sunt utilizate în locul axelor derivațiilor bipolare standard ale membrelor în **Figura 12-6**.

ANALIZA VECTORIALĂ A ELECTROCARDIOGRAMEI NORMALE

VECTORII CARE APAR LA INTERVALE SUCCESIVE ÎN CURSUL DEPOLARIZĂRII VENTRICULELOR – COMPLEXUL QRS

Atunci când impulsul cardiac pătrunde în ventricule prin fasciculul atrio-ventricular, prima parte a ventriculelor care se depolarizează este suprafața endocardică stângă a septului. Apoi depolarizarea diseminează rapid pentru a implica ambele suprafețe endocardice ale septului (vezi porțiunea întunecată ventriculară din **Figura 12-7***A*). Ulterior, depolarizarea diseminează de-a lungul suprafețelor endocardice ventriculare rămase nedepolarizate (vezi **Figura 12-7***B* și *C*). În final, impulsul se propagă prin mușchiul ventricular către exteriorul cordului (**Figura 12-7***C*, *D* și *E*).

În fiecare stadiu din **Figura 12-7** (de la A la E), potențialul electric mediu instantaneu al ventriculelor este reprezentat printr-un vector roșu suprapus pe ventricul în fiecare dintre figuri. Fiecare dintre acești vectori este apoi analizat prin metoda descrisă în secțiunea precedentă pentru a determina voltajul instantaneu înregistrat în fiecare dintre cele trei derivații standard ale electrocardiogramei. În dreapta fiecărei figuri este ilustrată dezvoltarea progresivă a complexului QRS. *Trebuie reținut faptul că un vector pozitiv într-o derivație conduce la înregistrări electrocardiografice situate deasupra liniei izoelectrice, în timp ce un vector negativ conduce la înregistrări situate sub linia izoelectrică.*

Înainte de a continua cu alte considerații asupra analizei vectoriale, este esențială înțelegerea succesiunii vectorilor normali din **Figura 12-7**. Fiecare dintre aceste analize vectoriale trebuie studiată în amănunt. Un rezumat al succesiunii acestor procese este prezentat în rândurile ce urmează.

În **Figura 12-7***A*, mușchiul ventricular se află la începutul fazei de depolarizare și vectorul ventricular este ilustrat la

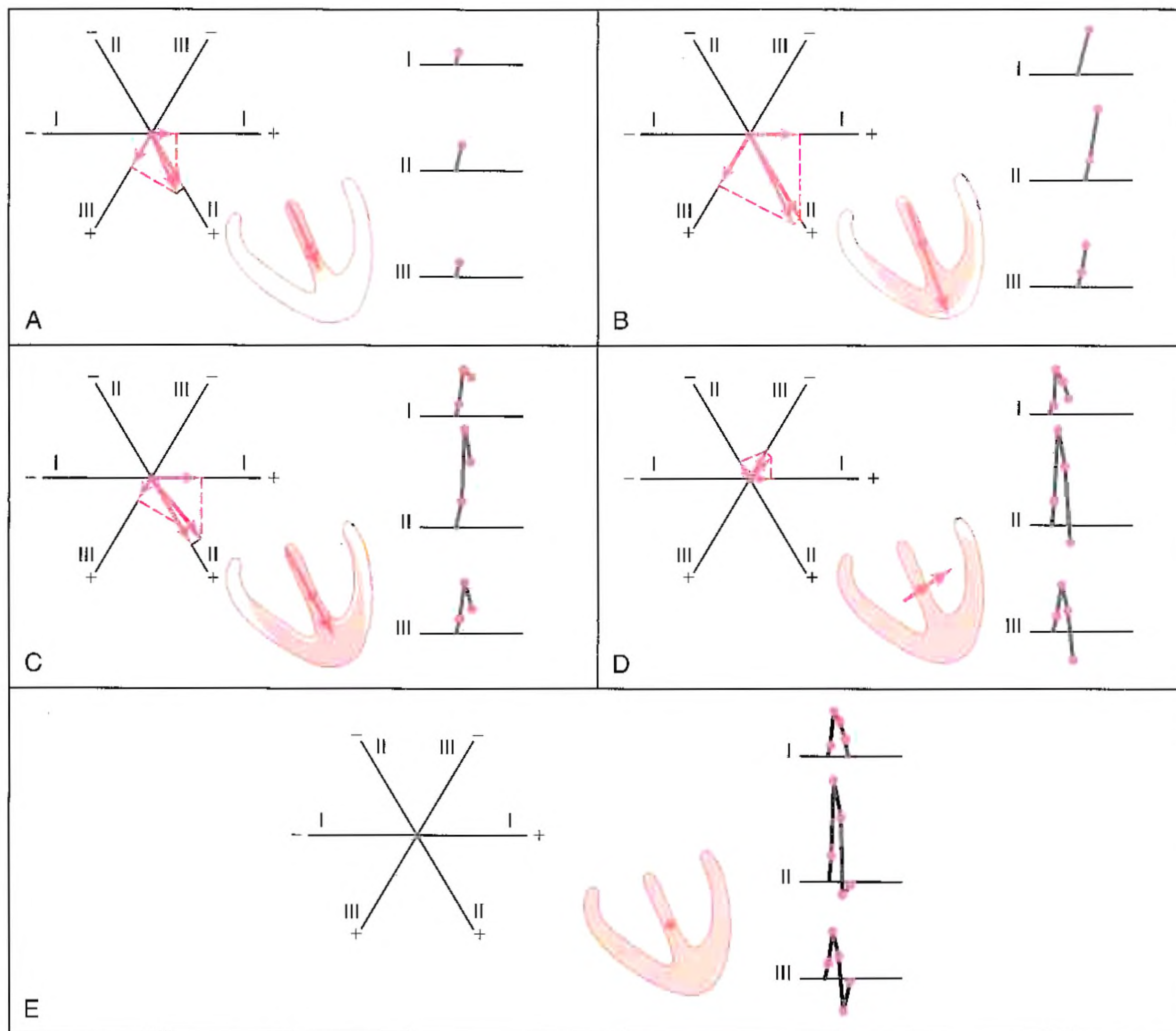


Figura 12-7. Ariile haşurate ale ventriculelor sunt depolarizate (-); ariile nehaşurate sunt încă polarizate (+). Vectorii ventriculari şi complexele QRS după 0,01 secunde de la iniţierea depolarizării ventriculare (**A**); după 0,02 secunde de la iniţierea depolarizării (**B**); după 0,035 secunde de la iniţierea depolarizării (**C**); după 0,05 secunde de la iniţierea depolarizării (**D**); şi după depolarizarea completă a ventriculelor, la 0,06 secunde de la iniţiere (**E**).

circa 0,01 secunde după debutul depolarizării. În acest moment, vectorul este scurt deoarece numai o mică porţiune a ventriculelor – septul – este depolarizat. Prin urmare, toate voltajele înregistrate electrocardiografic sunt reduse, după cum este ilustrat pentru fiecare dintre derivaţii în înregistrarea din dreapta muşchiului ventricular. Voltajul înregistrat în derivaţia II este mai mare decât cel din derivaţiile I şi III deoarece vectorul cardiac are în principal aceeaşi direcţie cu axul derivaţiei II.

În **Figura 12-7***B*, vectorul ventricular este ilustrat la circa 0,02 secunde după debutul depolarizării şi este mai lung deoarece o mare parte a masei ventriculare este depolarizată. Prin urmare, voltajele înregistrate în toate derivaţiile cardiace sunt mai mari.

În **Figura 12-7***C*, la circa 0,035 secunde după debutul depolarizării, vectorul cardiac devine mai scurt, iar voltajele înregistrate electrocardiografic sunt reduse deoarece exteriorul apexului cardiac este acum electronegativ, neutralizând o mare parte din electropozitivitatea altor suprafeţe epicardice ale inimii. De asemenea, axul vectorului începe să devieze către partea stângă a toracelui, deoarece ventriculul stâng se depolarizează relativ mai lent decât ventriculul drept. În consecinţă, raportul dintre voltajul derivaţiei I şi cel al derivaţiei III creşte.

În **Figura 12-7***D*, la circa 0,05 secunde după debutul depolarizării, vectorul cardiac este îndreptat către baza ventriculului stâng şi este scurt deoarece numai o porţiune foarte mică a muşchiului ventricular este încă polarizată pozitiv. Datorită direcţiei vectorului în acest moment, voltajele înregistrate în derivaţiile II şi III sunt negative, sau cu alte cuvinte situate sub linia izoelectrică, în timp ce voltajul înregistrat în derivaţia I este încă pozitiv.

În **Figura 12-7***E*, la circa 0,06 secunde după debutul depolarizării, întreaga masă musculară ventriculară este

depolarizată, astfel încât niciun curent electric nu se propagă de-a lungul cordului și niciun potențial electric nu este generat. Vectorul devine zero și de asemenea voltajele înregistrate în toate derivațiile sunt nule.

În concluzie, complexele QRS sunt complete în cele trei derivații bipolare standard ale membrelor.

Uneori, complexul QRS prezintă o depresiune ușor negativă situată la debutul său și evidențiată în una sau mai multe derivații, fapt care nu este ilustrat în **Figura 12-7**; această depresiune poartă numele de *undă Q*. Atunci când este prezentă, unda Q este produsă de depolarizarea inițială a porțiunii stângi a septului, înaintea celei drepte, fapt care creează un vector slab orientat de la stânga către dreapta pentru o fracțiune de secundă, înainte de aparția vectorului obișnuit bază-apex. Unda pozitivă majoră din **Figura 12-7** este unda R, iar unda finală negativă este unda S.

ELECTROCARDIOGRAMA ÎN CURSUL REPOLARIZĂRII – UNDA T

La 0,15 secunde după depolarizarea mușchiului ventricular începe repolarizarea, care devine completă la circa 0,35 secunde. Această repolarizare determină unda T înregistrată electrocardiografic.

Deoarece septul și ariile endocardice ale mușchiului ventricular se depolarizează primele, ar trebui în mod logic ca repolarizarea să înceapă tot la nivelul acestor arii. Totuși, acest fapt nu se produce deoarece septul și alte arii endocardice au o perioadă mai lungă de contracție decât cele mai multe dintre suprafețele externe ale inimii. Prin urmare, *cea mai mare parte a masei musculare ventriculare care se repolarizează prima este întreaga suprafață externă a ventriculelor, în mod special cea apicală.* În mod contrar, ariile endocardice se repolarizează în mod normal ultimele. Această secvență a repolarizării este considerată a fi cauzată de presiunea intraventriculară crescută a sângelui în cursul contracției, presiune care reduce semnificativ fluxul sangvin coronarian către endocard și prin urmare încetinește repolarizarea ariilor endocardice.

Deoarece suprafețele apicale externe ale ventriculelor se repolarizează înaintea suprafețelor interne, capătul pozitiv al vectorului rezultant ventricular din cursul repolarizării este orientat către apexul cordului. *În consecință, unda T normală este pozitivă în toate cele trei derivații bipolare ale membrelor, ceea ce corespunde polarității celor mai multe complexe QRS normale.*

În **Figura 12-8** sunt ilustrate cinci stadii ale repolarizării ventriculelor prin creșterea progresivă a ariilor de culoare deschisă – ariile repolarizate. În fiecare stadiu, vectorul se extinde dinspre baza cordului către apex până când, în ultimul stadiu, dispare. Inițial, vectorul este relativ mic deoarece aria repolarizată este mică. Apoi, vectorul se mărește ca urmare a extinderii repolarizării. În final, vectorul devine din nou mic deoarece ariile de depolarizare care persistă devin atât de mici încât fluxul total al curentului scade. Aceste modificări demonstrează de asemenea faptul că vectorul are cea mai mare dimensiune atunci când circa

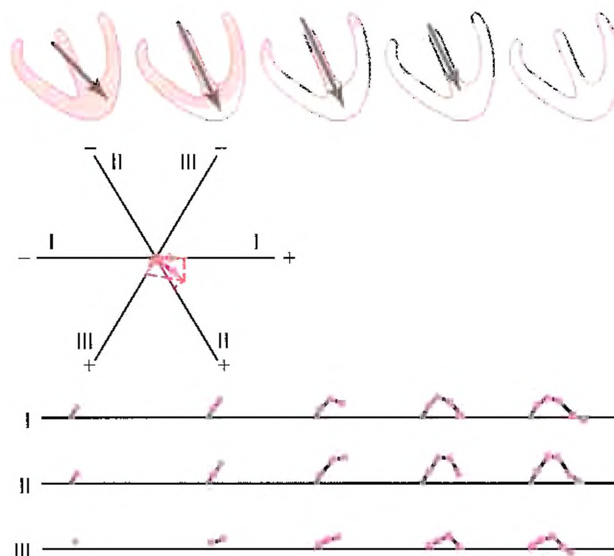


Figura 12-8. Generarea undei T în cursul repolarizării ventriculelor; este prezentată și analiza vectorială a primului stadiu al repolarizării. Intervalul total de timp de la debutul undei T până la finalul acesteia este de aproximativ 0,15 secunde.

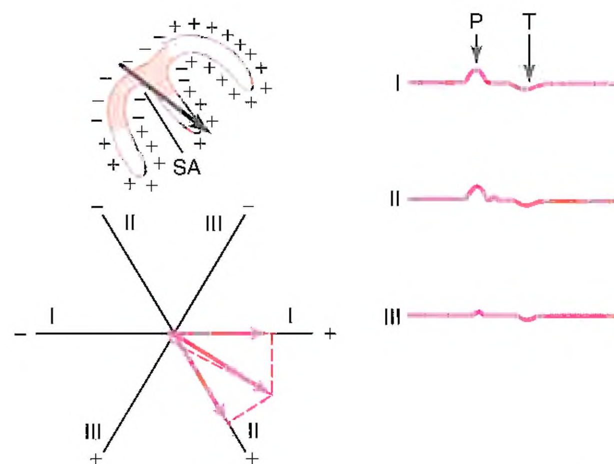


Figura 12-9. Depolarizarea atriilor și generarea undei P; sunt ilustrate vectorul maxim prin atrii și vectorii rezultanți în cele trei derivații standard. În dreapta sunt reprezentate unda P atrială și unda T. SA, nodul sino-atrial.

jumătate din cord se află în faza de polarizare și cealaltă jumătate a inimii este depolarizată.

Modificările înregistrate electrocardiografic în cele trei derivații standard ale membrelor în cursul repolarizării sunt notate sub fiecare ventricul și ilustrează evoluția stadiilor repolarizării. În concluzie, după circa 0,15 secunde (perioada de timp necesară desfășurării întregului proces) este generată unda T a electrocardiogramei.

DEPOLARIZAREA ATRIILOR – UNDA P

Depolarizarea atriilor debutează în nodul sinusal și diseminează în toate direcțiile de-a lungul atriilor. Prin urmare, punctul inițial de electronegativitate în atrii este

situat cu aproximație în zona de intrare a venei cave superioare, mai exact în situsul nodului sino-atrial, iar direcția de depolarizare inițială este ilustrată prin vectorul marcat cu negru în **Figura 12-9**. În plus, vectorul își menține în general direcția pe parcursul desfășurării procesului normal de depolarizare atrială. Deoarece această direcție urmează în general direcția pozitivă a axelor celor trei derivații bipolare ale membrelor (I, II și III), înregistrările electrocardiografice cauzate de depolarizarea atrială sunt de asemenea pozitive în toate aceste trei derivații, după cum este ilustrat în **Figura 12-9**. Această înregistrare a depolarizării atriale poartă denumirea de undă P atrială.

Repolarizarea atriilor – unda T atrială. Propagarea depolarizării prin mușchiul atrial este mult mai lentă comparativ cu cea ventriculară, deoarece atriile nu au sistem Purkinje pentru conducerea rapidă a semnalului de depolarizare. În consecință, musculatura din jurul nodului sinusal devine depolarizată cu mult timp înaintea celei din ariile distale ale atriilor. Datorită acestui fapt, *aria atriilor care se repolarizează prima este regiunea nodală sinusală, regiune care de altfel a fost prima depolarizată.* Prin urmare, la debutul repolarizării regiunea din jurul nodului sinusal devine pozitivă față de restul atriilor și ca rezultat *vectorul repolarizării atriale are direcție opusă vectorului depolarizării.* (Notați faptul că acest proces este contrar celui ventricular.) Consecința celor descrise (ilustrat în partea dreaptă în **Figura 12-9**) este înregistrarea electrocardiografică a undei T atriale care urmează la circa 0,15 secunde după unda P atrială și se situează de partea opusă a liniei izoelectrice față de unda P; unda T atrială este în mod normal negativă în cele trei derivații bipolare standard ale membrelor.

În ECG normală, unda T *atrială* se produce aproape în același moment cu complexul QRS ventricular și prin urmare este aproape total mascată de complexul *QRS ventricular* larg deși, în anumite situații patologice, unda T atrială este vizibilă pe înregistrarea ECG.

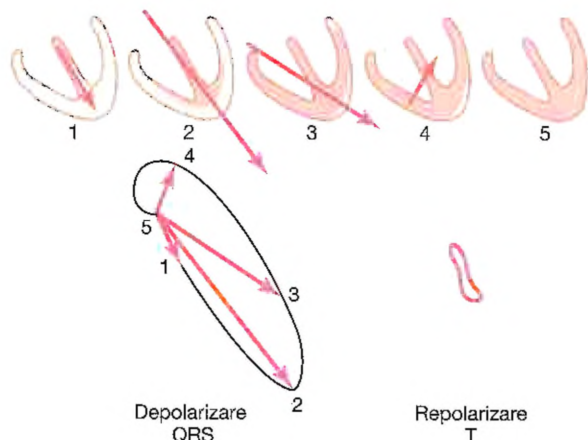


Figura 12-10. Vectocardiogramele QRS și T.

Vectocardiograma

Expunerea de mai sus a evidențiat faptul că vectorul corespunzător fluxului curentului prin cord se modifică rapid pe măsură ce impulsul diseminează prin miocard. Modificarea se produce în doi pași. În primul rând, are loc creșterea și descreșterea lungimii vectorului, corespunzător creșterii și descreșterii voltajului vectorului. În al doilea rând, vectorul își modifică direcția ca urmare a schimbărilor direcției rezultante a potențialului electric cardiac. Așa numita *vectocardiogramă* ilustrează aceste modificări în diferite momente ale ciclului cardiac, după cum se observă în **Figura 12-10**.

În vectocardiograma amplă din **Figura 12-10**, punctul 5 este *punctul de referință zero*, iar acest punct reprezintă terminația negativă a tuturor vectorilor succesivi. În timp ce mușchiul cardiac este polarizat între bătăile cardiace, terminația pozitivă a vectorului se menține în punctul zero deoarece aici nu există potențial electric vectorial. Totuși, imediat ce curentul începe să se propage prin ventricule la începutul depolarizării ventriculare, terminația pozitivă a vectorului părăsește punctul de referință zero.

Atunci când septul este depolarizat pentru prima dată, vectorul se extinde în jos către apexul ventriculelor, dar este relativ slab și prin urmare generează prima porțiune a vectocardiogramei, după cum indică terminația pozitivă a vectorului 1. Pe măsură ce o parte mai mare a mușchiului ventricular este depolarizată, vectorul devine din ce în ce mai puternic și deviază în general ușor către una dintre părți. În consecință, vectorul 2 din **Figura 12-10** reprezintă starea de depolarizare a ventriculelor la circa 0,02 secunde după vectorul 1. După alte 0,02 secunde, vectorul 3 reprezintă grafic potențialul, iar vectorul 4 survine după alte 0,01 secunde. În final ventriculele sunt total depolarizate, iar vectorul devine din nou zero în punctul 5.

Figura eliptică generată de terminațiile pozitive ale vectorilor poartă denumirea de *vectocardiogramă QRS.* Vectocardiogramele pot fi înregistrate cu ajutorul unui osciloscop, prin conectarea unor electrozi situați pe suprafața corpului la nivelul gâtului și abdomenului inferior la plăcile verticale ale osciloscopului și conectarea unor electrozi situați la suprafața toracelui de fiecare parte a cordului la plăcile orizontale. Atunci când vectorul se modifică, spotul luminos înregistrat osciloscopic urmează traiectul terminației pozitive a vectorului modificat și, prin urmare, înregistrează vectocardiograma pe ecranul osciloscopului.

AXA ELECTRICĂ MEDIE A COMPLEXULUI VENTRICULAR QRS ȘI SEMNIFICAȚIA ACESTEIA

Vectocardiograma înregistrată în timpul depolarizării ventriculare (vectocardiograma QRS) ilustrată în **Figura 12-10** corespunde unui cord normal. Se constată din analiza acestei vectocardiograme că direcția preponderentă a vectorilor ventriculari în cursul depolarizării se situează în principal către apexul cardiac. Prin urmare, în cea mai mare parte a ciclului depolarizării ventriculare, direcția

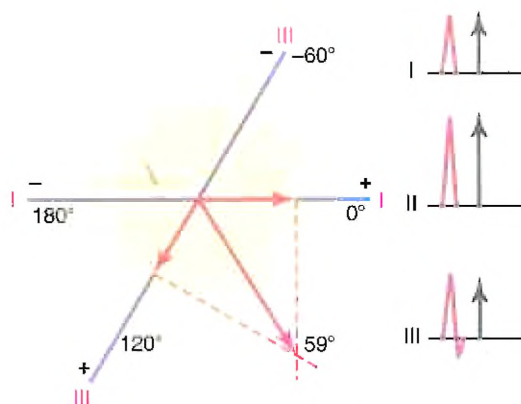


Figura 12-11. Reprezentarea axei electrice medii a ventriculelor prin utilizarea a două derivații electrocardiografice (derivațiile I și III).

potențialului electric (de la negativ către pozitiv) este dinspre baza ventriculelor către apex. Această direcție preponderentă a potențialului în cursul depolarizării este denumită *axa electrică medie a ventriculelor.* Axa electrică medie a ventriculelor normali se situează la 59 de grade. În multe stări patologice cardiace această direcție se modifică semnificativ – uneori chiar către polii opuși ai inimii.

DETERMINAREA AXEI ELECTRICE PRIN ANALIZA DERIVAȚIILOR STANDARD ÎNREGISTRATE ELECTROCARDIOGRAFIC

Clinic, axa electrică a inimii este determinată estimativ prin analiza derivațiilor bipolare standard ale membrelor de pe ECG, și nu prin analiza vectocardiogramei. **Figura 12-11** descrie metoda utilizată. După înregistrarea derivațiilor standard sunt determinate potențialul net și polaritatea înregistrărilor din derivațiile I și III. În derivația I din **Figura 12-11**, înregistrarea este pozitivă, iar în derivația III înregistrarea este în principal pozitivă, dar negativă în cursul unei părți a ciclului. Dacă oricare parte a înregistrării este negativă, *potențialul negativ înregistrat este scăzut din potențialul pozitiv pentru a determina potențialul net al respectivei derivații,* după cum indică *săgeata* din dreptul complexului QRS înregistrat pentru derivația III. Apoi fiecare potențial net pentru derivațiile I și III este translatat pe axele respectivelor derivații, cu baza potențialului situată la punctul de intersecție al axelor, după cum este ilustrat în **Figura 12-11**.

În cazul în care potențialul net al derivației I este pozitiv, atunci acesta este translatat într-o direcție pozitivă de-a lungul liniei care descrie derivația I. În mod opus, dacă acest potențial este negativ, direcția de poziționare este negativă. De asemenea, pentru derivația III, potențialul este poziționat cu baza la punctul de intersecție și, dacă este pozitiv, este situat în direcția pozitivă de-a lungul liniei care descrie derivația III. Dacă acest potențial este negativ, direcția de poziționare este de asemenea negativă.

Pentru a determina vectorul rezultant corespunzător potențialului electric mediu ventricular QRS, se trasează linii perpendiculare (*liniile punctate* din **Figura 12-11**) dinspre vârfurile derivațiilor I și respectiv III. Punctul de intersecție al acestor două linii perpendiculare reprezintă, prin analiză vectorială, vârful *vectorului rezultant QRS* ventricular, iar punctul de intersecție al axelor derivațiilor I și III reprezintă terminația negativă a vectorului rezultant. Prin urmare, *vectorul rezultant QRS* se obține prin unirea acestor două puncte. Potențialul mediu aproximativ generat de către ventricule în cursul depolarizării este reprezentat prin lungimea acestui vector QRS rezultant, iar axa electrică medie este reprezentată prin direcția vectorului rezultant. În concluzie, orientarea axei electrice medii a ventriculelor normale (așa cum este determinată în **Figura 12-11**) este de +59 grade.

STĂRI PATOLOGICE VENTRICULARE CARE CONDUC LA DEVIEREA AXEI ELECTRICE

Deși axa electrică medie a ventriculelor este de circa 59 de grade, această axă poate devia chiar și la cordul normal de la circa 20 de grade la circa 100 de grade. Cauzele acestor variații normale sunt în principal diferențele anatomice individuale ale sistemului de distribuție Purkinje sau ale mușchiului ventricular corespunzătoare diferitelor inimi. Totuși, unele condiții patologice cardiace pot produce devierea axei dincolo de limitele normale, după cum este descris mai jos.

Modificarea poziției toracice a cordului. Dacă inima este orientată către stânga, axa electrică medie a cordului *deviază de asemenea către stânga.* O asemenea deviere survine (1) la terminarea unei expirații profunde, (2) când persoana este în poziție orizontală deoarece conținutul abdominal împinge în sus diafragmul și (3) destul de frecvent la persoanele obeze, la care diafragmul exercită în mod normal și constant presiune asupra cordului datorită adipozității viscerale crescute.

În mod similar, orientarea cordului către dreapta conduce la *devierea către dreapta* a axei electrice medii a ventriculelor. Aceasta survine (1) la sfârșitul unei inspirații profunde, (2) când o persoană se află în poziție verticală și (3) în mod normal la persoanele înalte, longiline, ale căror corduri sunt suspendate în torace.

Hipertrofia ventriculară unilaterală. Hipertrofia semnificativă a unui ventricul conduce la *devierea axului inimii către partea ventriculului hipertrofiat* din două motive. Primul, de partea hipertrofiată a inimii se află o masă musculară mai mare decât de partea opusă, iar acest fapt permite generarea unui potențial electric suplimentar de acea parte. Al doilea, propagarea undei de depolarizare prin ventriculul hipertrofiat necesită o perioadă mai lungă de timp comparativ cu ventriculul normal. Prin urmare, ventriculul *normal* se depolarizează cu mult în avans față de ventriculul *hipertrofiat*, iar acest fapt conduce la un vector puternic orientat dinspre partea normală a cordului către cea

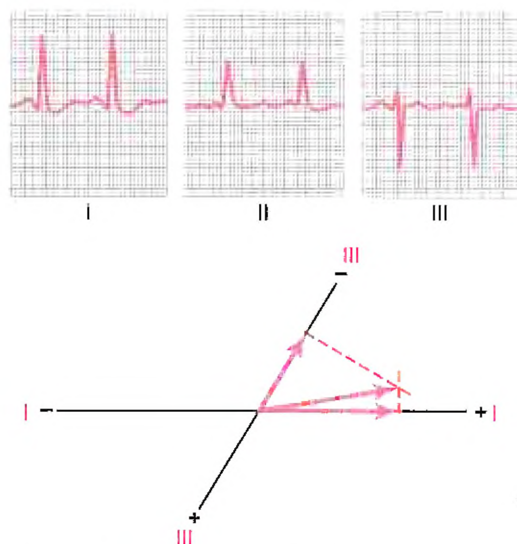


Figura 12-12. Deviere axială stângă la un pacient cu un cord hipertensiv (ventricul stâng hipertrofiat). Se observă și alungirea ușoară a complexului QRS.

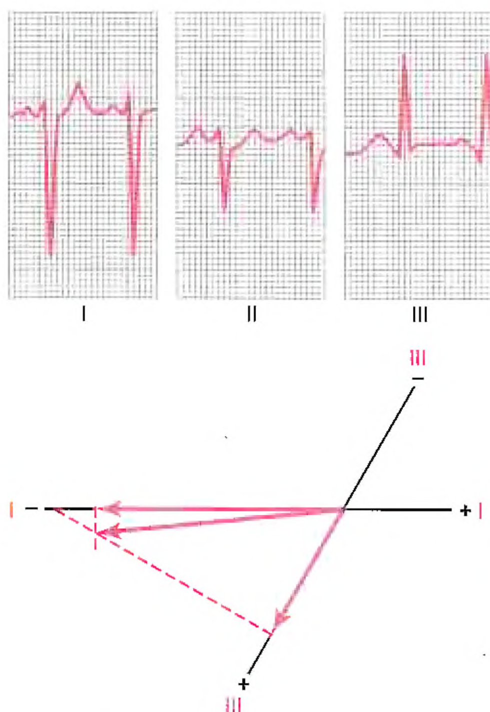


Figura 12-13. Electrocardiogramă cu voltaj înalt la o persoană cu stenoză congenitală a valvei pulmonare asociată cu hipertrofie ventriculară dreaptă. Se observă devierea axială dreaptă marcată și alungirea ușoară a complexului QRS.

hipertrofiată și care se menține intens pozitiv. În concluzie, axa electrică deviază de partea ventriculului hipertrofiat.

Analiza vectorială a devierii axei electrice către stânga consecutiv hipertrofiei ventriculului stâng. **Figura 12-12** ilustrează înregistrările electrocardiografice ale celor trei derivații standard bipolare ale membrelor. Analiza vectorială demonstrează devierea către stânga a axei electrice, cu axa electrică medie orientată către direcția -15 grade. Această înregistrare este o ECG tipică în cazul creșterii masei musculare a ventriculului stâng. În acest caz, devierea axei este consecința *hipertensiunii arteriale* (creșterea presiunii arteriale a sângelui) care a condus la hipertrofia ventricului stâng astfel încât acesta să poată pompa sânge împotriva presiunii arteriale sistemice crescute. Un aspect similar al devierii la stânga a axei electrice survine atunci când ventriculul stâng se hipertrofiază ca urmare a *stenozei valvulare aortice, insuficienței valvulare aortice,* sau ca urmare a unor *afecțiuni cardiace congenitale* în care ventriculul stâng crește în dimensiuni, în timp ce ventriculul drept își păstrează dimensiunile relativ normale.

Analiza vectorială a devierii axei electrice către dreapta consecutiv hipertrofiei ventriculului drept. ECG din **Figura 12-13** descrie devierea marcată a axei electrice către drepta, spre valoarea de 170 de grade, cu alte cuvinte cu 111 grade către dreapta față de valoarea normală a axei electrice medii ventriculare QRS de 59 de grade. Devierea către dreapta a axei electrice ilustrată în această figură a fost cauzată de hipertrofia ventriculului drept ca o consecință a *stenozei valvulare pulmonare congenitale.* Devierea la dreapta a axei electrice poate surveni și în alte afecțiuni cardiace congenitale care conduc la hipertrofia ventriculului drept, precum *tetralogia Fallot* și *defectul septal interventricular.*

Blocul de ramură conduce la devierea axei electrice. În mod normal, pereții laterali ai celor două ventricule se depolarizează aproximativ în același moment, deoarece ramurile stângă și dreaptă ale sistemului Purkinje transmit impulsul cardiac către pereții ventriculari aproximativ simultan. Prin urmare, potențialele generate de cele două ventricule (de cele două părți opuse ale inimii) aproape se neutralizează unul pe celălalt. Dar, dacă una dintre ramurile majore ale sistemului Purkinje este blocată, impulsul cardiac diseminează prin ventriculul normal cu mult timp înainte de a se propaga în cel de partea opusă. În consecință, depolarizarea celor două ventricule nu se produce simultan, iar potențialele de depolarizare nu se neutralizează reciproc. Rezultatul este devierea axei electrice.

Analiza vectorială a devierii axei electrice către stânga în blocul de ramură stângă. Atunci când ramura stângă a sistemului Purkinje este blocată, depolarizarea cardiacă se propagă prin ventriculul drept de două-trei ori mai rapid decât prin ventriculul stâng. Prin urmare, o mare parte din ventriculul stâng se menține polarizat cu până la 0,1 secunde după ce ventriculul drept a devenit total depolarizat. Deci, ventriculul drept devine electronegativ, în timp ce ventriculul stâng se menține electropozitiv în cea mai mare parte a procesului de depolarizare, iar un vector puternic se proiectează din ventriculul drept către ventriculul stâng. Cu alte cuvinte, se produce o deviere mare la stânga a axei electrice de circa -50 de grade deoarece terminația pozitivă a vectorului este orientată către ventriculul stâng. Acest fapt este ilustrat în **Figura 12-14** care demonstrează

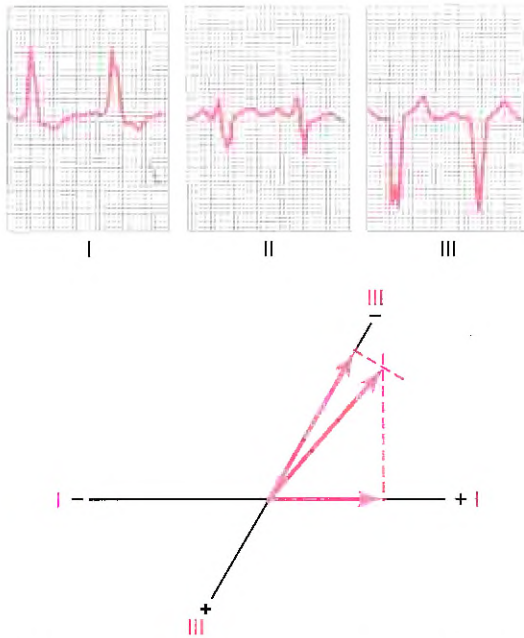


Figura 12-14. Deviere axială stângă cauzată de blocul de ramură stângă. Se observă și alungirea marcată a complexului QRS.

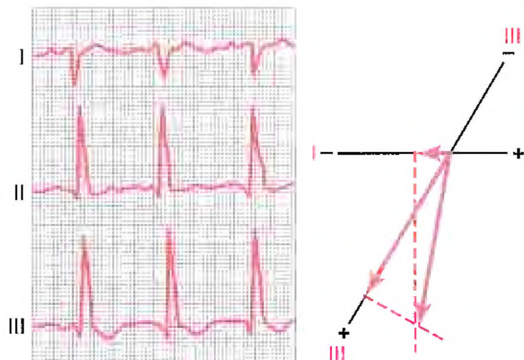


Figura 12-15. Devierea axială dreaptă cauzată de blocul de ramură dreaptă. Se observă și alungirea marcată a complexului QRS.

devierea tipică a axei electrice către stânga consecutiv blocului de ramură stângă.

Din cauza conducerii încetinite a impulsului în blocul sistemului Purkinje, pe lângă devierea axei electrice se produce și creșterea semnificativă a duratei complexului QRS, ca urmare a întârzierii mari a depolarizării de partea afectată a cordului. În **Figura 12-14** poate fi observată lărgirea excesivă a complexului QRS. Acest aspect este abordat în detaliu în continuarea acestui capitol. Prelungirea excesivă a complexului QRS diferențiază blocul de ramură stângă de devierea axei electrice cauzată de hipertrofia ventriculară.

Analiza vectorială a devierii axei electrice către dreapta în blocul de ramură dreaptă. Atunci când ramura dreaptă a sistemului Purkinje este blocată, ventriculul stâng se depolarizează mult mai rapid decât ventriculul drept, astfel că partea stângă a ventriculelor devine electronegativă cu până la 0,01 secunde înaintea celei drepte. Prin urmare, ia naștere un vector puternic orientat cu terminația negativă către ventriculul stâng și cu cea pozitivă către ventriculul drept. Cu alte cuvinte, se produce o deviație mare a axei electrice către dreapta. Devierea axei electrice către dreapta consecutivă blocului de ramură dreaptă și vectorul corespunzător sunt prezentate în **Figura 12-15**. Aceasta ilustrează o deviere a axei electrice de circa 105 grade în locul valorii normale de 59 de grade și lărgirea complexului QRS ca urmare a încetinirii conducerii.

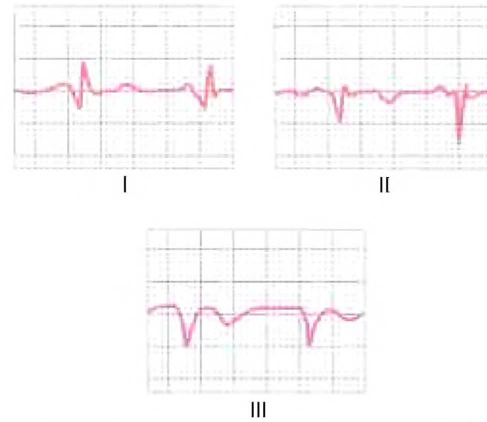


Figura 12-16. Electrocardiogramă cu voltaj scăzut după leziuni ventriculare locale cauzate de infarcte miocardice vechi.

AFECȚIUNI CARE CONDUC LA VOLTAJE ANORMALE ALE COMPLEXULUI QRS

VOLTAJUL CRESCUT ÎN DERIVAȚIILE BIPOLARE STANDARD ALE MEMBRELOR

În mod normal, voltajele măsurate în cele trei derivații bipolare standard ale membrelor de la vârful undei R până la vârful undei S variază între 0,5 și 2 mV, cel mai mic voltaj fiind înregistrat în derivația III și cel mai mare în derivația II. Totuși, aceste relații nu sunt invariabile chiar și în cazul cordului normal. În general, atunci când suma voltajelor tuturor complexelor QRS din cele trei derivații standard este mai mare de 4 mV, se consideră că pacientul are o electrocardiogramă cu voltaj crescut.

Cauza complexelor QRS cu voltaj crescut este cel mai frecvent creșterea masei musculare cardiace care, la rândul ei, este rezultatul *hipertrofiei musculare* ca răspuns la sarcina în exces de o parte sau de cealaltă a inimii. Spre exemplu, ventriculul drept se hipertrofiază atunci când este nevoit să pompeze sânge printr-o valvă pulmonară stenozată, iar ventriculul stâng se hipertrofiază în prezența hipertensiunii arteriale. Creșterea masei musculare se corelează cu creșterea numărului de sarcini electrice generate la nivelul cordului și prin urmare, potențialele electrice înregistrate

electrocardiografic sunt considerabil mai mari decât normalul (după cum este ilustrat în **Figurile 12-12** și **12-13**).

SCĂDEREA VOLTAJULUI ELECTROCARDIOGRAMEI

Scăderea voltajului cauzată de cardiomiopatii. Cel mai frecvent, scăderea voltajului complexului QRS este cauzată de o serie de *infarcte miocardice vechi* care se asociază cu *scăderea masei musculare*. Acest fapt conduce de asemenea la deplasarea lentă prin ventricule a undei de depolarizare și previne depolarizarea masivă și simultană a unor regiuni cardiace mari. Prin urmare, această afecțiune se caracterizează prin lărgirea complexului QRS, care are voltaj redus. **Figura 12-16** ilustrează o ECG tipică, cu complexe QRS prelungite și voltaj redus, acest aspect fiind comun după infarcte multiple mici care au determinat întârzieri locale ale conducerii impulsului și voltaje scăzute consecutiv scăderii masei musculare ventriculare.

Scăderea voltajului cauzată de afecțiuni pericardiace. Una dintre cele mai importante cauze de scădere a voltajului în derivațiile înregistrate electrocardiografic este *prezența de lichid în cavitatea pericardică*. Deoarece fluidul extracelular conduce curenții electrici cu mare ușurință, o mare parte a electricității cardiace este condusă dintr-o parte a cordului către alta prin fluidul pericardiac. Cu alte cuvinte, acest fluid seros „scurtcircuitează" potențialele electrice generate de către cord și scade voltajele înregistrate electrocardiografic care ajung la suprafața corpului. *Exsudatul pleural* „scurtcircuitează" într-o măsură mai mică electricitatea pericardiacă, astfel că voltajele înregistrate la suprafața corpului și exprimate electrocardiografic sunt scăzute.

Emfizemul pulmonar poate scădea potențialele înregistrate electrocardiografic printr-un mecanism diferit de cel prezent în cazul exsudatului pericardic. În emfizemul pulmonar, conducerea curentului electric prin plămâni este scăzută considerabil din cauza cantității excesive de aer din plămâni. De asemenea, cavitatea toracică crește în dimensiuni, iar plămânii tind să învăluie cordul într-o mai mare măsură decât în condiții normale. În consecință, plămânii acționează ca un izolator pentru a preveni propagarea potențialului electric cardiac către suprafața corpului, iar acest fapt conduce la scăderea potențialelor înregistrate electrocardiografic în diferite derivații.

CREȘTEREA DURATEI COMPLEXELOR QRS ȘI ASPECTE BIZARE ALE ACESTORA

PRELUNGIREA DURATEI COMPLEXULUI QRS CA URMARE A HIPERTROFIEI SAU DILATĂRII CARDIACE

Complexul QRS durează atât timp cât depolarizarea continuă să disemineze prin ventricule – cu alte cuvinte, atât timp cât o parte a ventriculelor este depolarizată și o parte polarizată. Prin urmare, *conducerea prelungită* a impulsului prin ventricule produce întotdeauna alungirea complexului QRS. O asemenea prelungire survine frecvent când unul sau ambele ventricule sunt hipertrofiate sau dilatate, deoarece în aceste cazuri impulsul trebuie să parcurgă o cale mai lungă. Complexul QRS normal durează 0,06-0,08 secunde, în timp ce în hipertrofia sau dilatația ventriculului stâng sau drept complexul QRS poate fi prelungit până la 0,09-0,12 secunde.

PRELUNGIREA DURATEI COMPLEXULUI QRS CA URMARE A BLOCULUI SISTEMULUI PURKINJE

Atunci când fibrele Purkinje sunt blocate, impulsul cardiac va fi condus de către mușchiul ventricular în locul căii sistemului Purkinje. Acest fapt scade viteza de conducere a impulsului la circa o treime din valoarea normală. În consecință, dacă se produce blocul complet al uneia dintre ramurile sistemului Purkinje, durata complexului QRS crește la 0,14 secunde sau chiar mai mult.

În general, un complex QRS este considerat a fi anormal de lung atunci când durează mai mult de 0,09 secunde; atunci când durează mai mult de 0,12 secunde, prelungirea duratei este în mod cert cauzată de un bloc patologic al sistemului de conducere ventricular, după cum descriu înregistrările ECG ale blocului de ramură din **Figurile 12-14** și **12-15**.

TULBURĂRI CARE CONDUC LA COMPLEXE QRS BIZARE

Aspectele bizare ale complexelor QRS sunt cauzate cel mai frecvent de două condiții: (1) distrugerea mușchiului cardiac în diferite arii ale sistemului ventricular și înlocuirea acestui țesut cu țesut cicatriceal și (2) blocuri mici, multiple, localizate în numeroase zone ale sistemului Purkinje de conducere a impulsurilor. Prin urmare, conducerea impulsurilor cardiace devine neregulată, producând devieri rapide ale voltajelor și devieri ale axei electrice. Aceasta se reflectă electrocardiografic prin vârfuri duble sau chiar triple în anumite derivații, după cum se poate observa în **Figura 12-14**.

CURENTUL DE LEZIUNE

Multe anomalii cardiace distincte, mai ales cele care afectează mușchiul cardiac, pot determina frecvent menținerea *constantă* a unei stări de *depolarizare* parțială sau totală a unei regiuni cardiace. Atunci când se produce acest eveniment, curentul se propagă între ariile depolarizate patologic și ariile normal polarizate, chiar și între bătăile cardiace. Acest curent poartă numele de *curent de leziune*. Trebuie reținut în mod special faptul că *aria lezată a cordului este electronegativă deoarece aceasta este zona care este depolarizată și emite sarcini negative în fluidele înconjurătoare, în timp ce restul cordului este electropozitiv sau neutru.*

Anomalii care pot cauza apariția curentului de leziune sunt (1) *traumatismul mecanic*, care uneori determină un

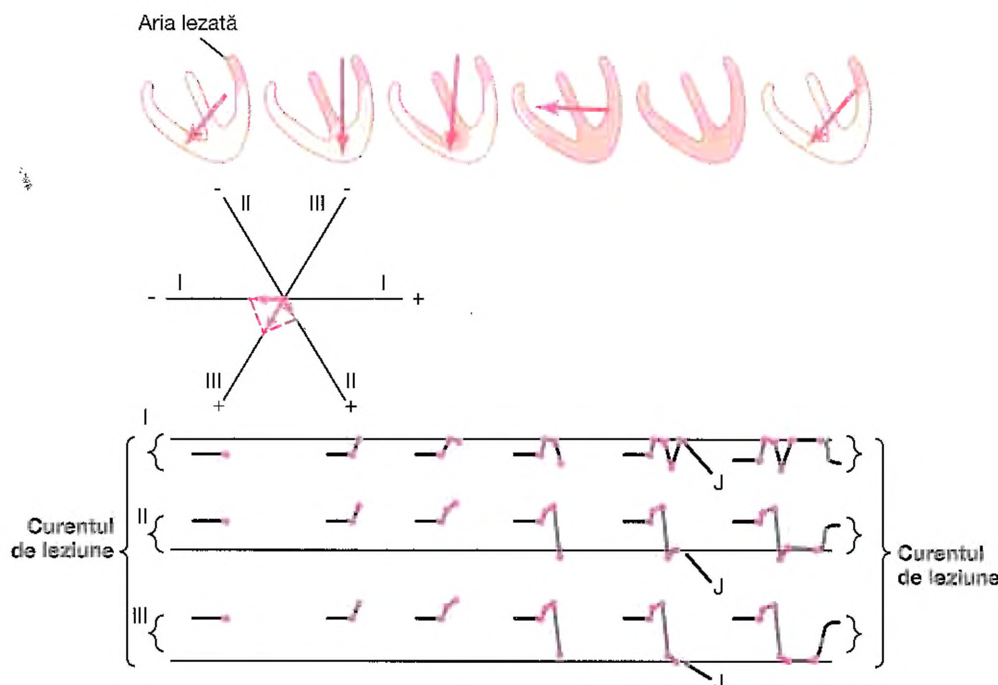


Figura 12-17. Efectul curentului de leziune asupra electrocardiogramei.

grad atât de mare de permeabilitate a membranelor încât repolarizarea completă nu poate avea loc; (2) *procesele infecțioase* care afectează membranele musculare; și (3) *ischemia ariilor locale ale mușchiului cardiac cauzată de ocluzii locale coronariene* și care este de departe cauza cea mai frecventă de apariție a curentului de leziune. În cursul ischemiei, fluxul coronarian nu furnizează suficienți nutrienți pentru a menține polarizarea normală membranară.

EFECTUL CURENTULUI DE LEZIUNE ASUPRA COMPLEXULUI QRS

În **Figura 12-17**, o mică arie a bazei ventriculului stâng a suferit un infarct recent (absența fluxului coronarian). Prin urmare, în cursul intervalului T-P – cu alte cuvinte, atunci când mușchiul ventricular este total polarizat – curentul anormal *negativ* se propagă în continuare dinspre aria infarctizată situată la baza ventriculului stâng și diseminează către restul ventriculelor.

Vectorul corespunzător acestui „curent de leziune", așa cum este ilustrat în primul cord din **Figura 12-17**, este orientat într-o direcție de circa 125 grade, iar baza vectorului, *terminația negativă*, către mușchiul lezat. După cum este ilustrat în partea inferioară a figurii, *acest vector conduce la o înregistrare inițială sub linia izoelectrică în derivația I* chiar înainte de începerea complexului QRS, deoarece vectorul proiectat al curentului de leziune în derivația I este orientat către terminația negativă a axei derivației I. În derivația II, înregistrarea se situează deasupra liniei izoelectrice deoarece vectorul proiectat este orientat mai mult către terminația pozitivă a axei derivației. În derivația III, vectorul proiectat este orientat în aceeași direcție ca și terminația pozitivă a axei derivației III, astfel încât înregistrarea este pozitivă. În plus, deoarece vectorul se situează aproape exact în direcția axei derivației III, voltajul corespunzător curentului de leziune în derivația III este mult mai mare decât în derivațiile I sau II.

În cursul procesului normal de depolarizare, septul este primul care se depolarizează; apoi unda de depolarizare se propagă către apex și retrograd către bazele ventriculelor. Ultima porțiune a ventriculelor total depolarizată este baza ventriculului drept, deoarece baza ventriculului stâng este deja total și permanent depolarizată. Prin metoda analizei vectoriale, poate fi reprezentată grafic succesiunea stadiilor generării ECG de către unda de depolarizare care se propagă prin ventricule (vezi partea inferioară a **Figurii 12-17**).

Atunci când cordul devine total depolarizat, la terminarea procesului de depolarizare (penultima etapă din **Figura 12-17**) întreaga masă ventriculară se află într-o stare de electronegativitate. Prin urmare, în acest moment înregistrat electrocardiografic, niciun curent nu se propagă dinspre ventricule către electrozii plasați la suprafața corpului deoarece atât mușchiul cardiac lezat cât și mușchiul care se contractă sunt depolarizați.

Apoi, pe măsură ce se produce repolarizarea, întregul cord se repolarizează, cu excepția ariei de depolarizare permanentă situată în zona de leziune de la baza ventriculului stâng. Deci, repolarizarea conduce la o reîntoarcere a curentului de leziune în fiecare derivație, după cum este redat grafic în dreapta **Figurii 12-17**.

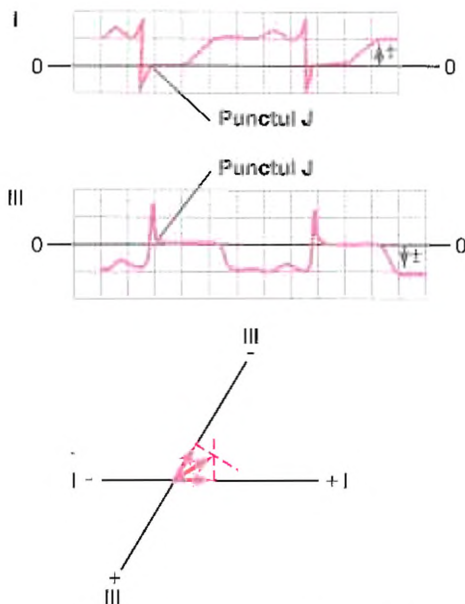


Figura 12-18. Punctul J ca potențial de referință zero al electrocardiogramelor pentru derivațiile I și III. În partea inferioară a figurii este ilustrată metoda de reprezentare grafică a axei potențialului de leziune.

„PUNCTUL J" ESTE POTENȚIALUL DE REFERINȚĂ ZERO PENTRU ANALIZA CURENTULUI DE LEZIUNE

Din rândurile de mai sus s-ar putea deduce că electrocardiografele utilizate pentru înregistrare ar putea determina momentul în care niciun curent nu se propagă la nivelul inimii. Totuși, în corpul uman există o multitudine de curenți rătăcitori care își fac simțită prezența, precum curenții rezultați din „potențialele cutanate" și din diferențele concentrațiilor ionice ale diferitelor fluide ale corpului. Prin urmare, atunci când doi electrozi sunt plasați la nivelul brațelor sau al unui braț și al unui membru inferior, acești curenți rătăcitori fac imposibilă predeterminarea EGC exactă a nivelului de referință zero.

Din aceste motive, pentru a determina nivelul potențialului de referință zero trebuie utilizată următoarea metodă: primul pas este reprezentat de *notarea exactă a punctului în care unda de depolarizare își termină ciclul prin cord*, eveniment care se produce la terminarea complexului QRS. Exact în acest moment, toate ariile ventriculare sunt depolarizate, inclusiv ariile lezate și cele normale, astfel încât niciun curent nu se propagă de-a lungul inimii. Chiar și curentul de leziune dispare în acest punct. În concluzie, potențialul înregistrat electrocardiografic în acest moment are valoarea zero. Acest punct este cunoscut sub denumirea de *„punctul J"* al ECG, după cum este ilustrat în **Figura 12-18**.

Apoi, pentru analiza axei electrice corespunzătoare potențialului de leziune, se trasează o linie orizontală în ECG înregistrate pentru fiecare derivație la nivelul punctului J. Această linie orizontală este *nivelul potențialului zero* în ECG din care trebuie măsurate toate potențialele cauzate de curenții de leziune.

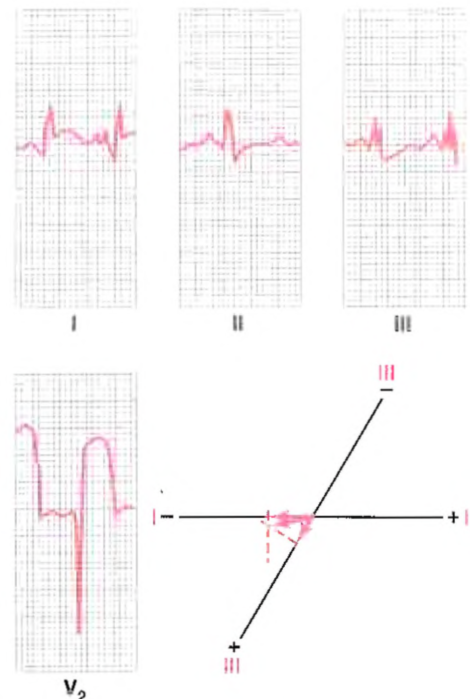


Figura 12-19. Curentul de leziune în infarctul peretelui cardiac anterior. Se observă potențialul de leziune în derivația V_2.

Utilizarea punctului J în reprezentarea grafică a potențialului de leziune. **Figura 12-18** ilustrează ECG (derivațiile I și III) înregistrate în cazul unei leziuni cardiace. Ambele înregistrări indică potențialele de leziune. Cu alte cuvinte, punctul J în fiecare dintre aceste două ECG nu este situat pe aceeași linie cu segmentul T-P. În figură a fost trasată o linie orizontală prin punctul J pentru a reprezenta nivelul potențialului zero în fiecare dintre cele două înregistrări. Potențialul de leziune în fiecare derivație este diferența dintre voltajul ECG imediat înainte de debutul undei P și nivelul voltajului zero determinat prin punctul J. În derivația I, voltajul înregistrat al potențialului de leziune este deasupra nivelului zero și prin urmare este pozitiv. În mod contrar, în derivația III, potențialul de leziune se situează sub valoarea nivelului zero și prin urmare este negativ.

În partea inferioară a **Figurii 12-18**, potențialele de leziune corespunzătoare înregistrate în derivațiile I și III sunt translatate pe sistemul de coordonate al acestor derivații, iar vectorul rezultant al potențialului de leziune pentru întreaga masă musculară ventriculară este determinat prin metoda analizei vectoriale. În acest caz, vectorul rezultant este orientat din partea dreaptă a ventriculelor către stânga și ușor în sus, iar axul electric al acestuia este de circa -30 de grade. Dacă acest vector al potențialului de leziune este plasat direct peste ventricule, *terminația negativă a vectorului este orientată către aria „lezată" și permanent depolarizată a ventriculelor*. În exemplul din **Figura 12-18**, aria lezată ar fi situată în peretele lateral al ventriculului drept.

În mod evident, această analiză este complexă. Totuși, este esențială recapitularea ori de câte ori este necesar și până

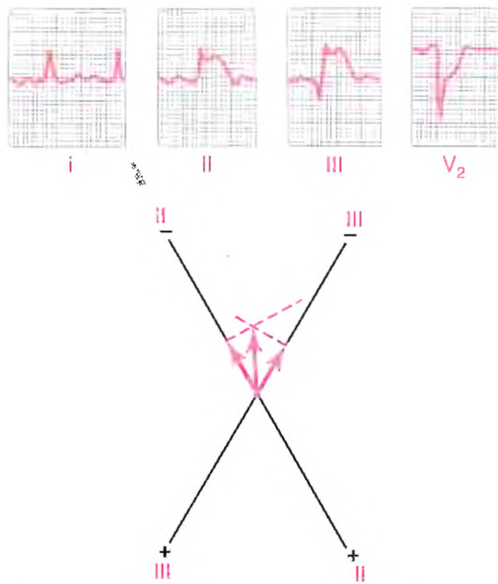


Figura 12-20. Potențialul de leziune în infarctul peretelui cardiac posterior, în zona apicală.

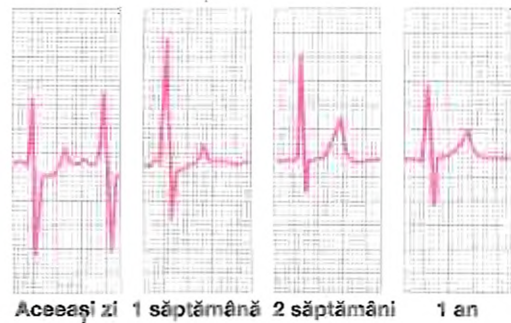


Figura 12-21. Recuperarea miocardului după un infarct moderat al peretelui posterior, demonstrând dispariția potențialului de leziune, care este prezent în prima zi de la infarct și a cărui prezență este diminuată după o săptămână.

la înțelegerea deplină a acestor noțiuni. Niciun alt aspect al analizei electrocardiografice nu este mai important.

ISCHEMIA CORONARĂ REPREZINTĂ O CAUZĂ A POTENȚIALULUI DE LEZIUNE

Fluxul sangvin insuficient către mușchiul cardiac scade metabolismul miocardului din trei motive: (1) lipsa oxigenului, (2) acumularea în exces a dioxidului de carbon și (3) lipsa nutrienților suficienți. În consecință, repolarizarea membranei musculare nu se poate produce în ariile cu ischemie cardiacă severă. Frecvent, mușchiul cardiac nu devine complet nefuncțional deoarece fluxul sangvin este suficient pentru a menține mușchiul viabil, chiar dacă este insuficient pentru repolarizarea membranelor. Atât timp cât această stare se menține, potențialul de leziune continuă să se propage în partea diastolică (partea T-P) a fiecărui ciclu cardiac.

Ischemia extremă a mușchiului cardiac survine consecutiv ocluziei coronare și prin urmare este generat un curent puternic de leziune dinspre aria ventriculară infarctizată în cursul intervalului T-P dintre bătăi, după cum este ilustrat în **Figurile 12-19** și **12-20**. În consecință, una dintre cele mai importante caracteristici diagnostice înregistrate electrocardiografic în cazul trombozei coronare acute este curentul de leziune.

Infarctul acut al peretelui cardiac anterior. **Figura 12-19** ilustrează ECG înregistrată în cele trei derivații bipolare standard ale membrelor și o derivație toracică (derivația V_2) la un pacient cu infarct acut al peretelui cardiac anterior. Cea mai importantă caracteristică diagnostică a acestei ECG este potențialul de leziune intens din derivația toracică V_2. Dacă se trasează o linie orizontală de potențial zero prin punctul J al acestei ECG, se evidențiază un potențial de leziune puternic *negativ* în cursul intervalului T-P, ceea semnifică faptul că electrodul toracic situat deasupra cordului se află într-o zonă cu potențial puternic negativ. Cu alte cuvinte, terminația negativă a vectorului potențialului de leziune se situează în acest caz în direcție opusă peretelui toracic anterior. Aceasta înseamnă că originea curentului de leziune se află la nivelul peretelui ventricular anterior, fapt care stabilește diagnosticul de *infarct al peretelui anterior.*

Prin analiza potențialelor de leziune din derivațiile I și III se observă potențialul negativ din derivația I și cel pozitiv din derivația III. Aceasta semnifică faptul că vectorul rezultant al potențialului de leziune se situează în acest caz în jurul valorii de +150 de grade cu terminația negativă orientată către ventriculul stâng și terminația pozitivă către ventriculul drept. Deci, în cazul particular al acestei ECG, curentul de leziune provine în principal din ventriculul stâng, precum și din peretele anterior al inimii. În consecință, se poate concluziona că acest infarct al peretelui anterior este cauzat în mod aproape cert de tromboza ramurii anterioare descendente a arterei coronare stângi.

Infarctul peretelui cardiac posterior. **Figura 12-20** ilustrează cele trei derivații bipolare standard ale membrelor și o derivație toracică (V_2) înregistrate la un pacient cu infarct al peretelui posterior. Caracteristica diagnostică majoră a acestei ECG se află de asemenea în derivația toracică. Dacă se trasează o linie orizontală de potențial zero prin punctul J al acestei derivații se observă cu ușurință că, în cursul intervalului T-P, potențialul curentului de leziune este pozitiv. Aceasta semnifică faptul că orientarea terminației pozitive a vectorului este în direcția peretelui toracic anterior, iar orientarea terminației negative (partea lezată a vectorului) este în sens opus. Cu alte cuvinte, curentul de leziune are originea în partea posterioară a cordului și opus peretelui toracic anterior, motiv pentru care acest tip de înregistrare ECG stă la baza diagnosticului de *infarct al peretelui posterior.*

Prin analiza potențialelor de leziune din derivațiile II și III prezentate în **Figura 12-20** se observă cu ușurință faptul că potențialul de leziune este negativ în ambele derivații. Prin

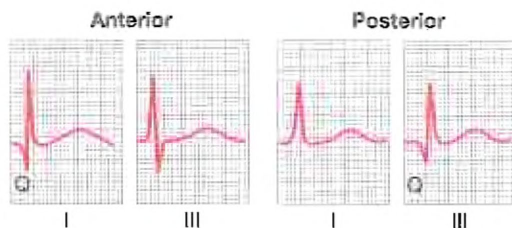


Figura 12-22. Electrocardiogramele corespunzătoare infarctului peretelui cardiac anterior și posterior survenit în urmă cu 1 an, care evidențiază o undă Q în derivația I în infarctul peretelui anterior și o undă Q în derivația III în infarctul peretelui posterior.

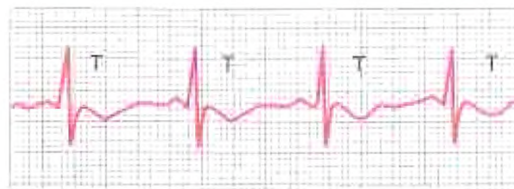


Figura 12-23. Unda T inversată, produsă de ischemia ușoară la nivelul apexului ventriculilor.

metoda analizei vectoriale (după cum este ilustrat în figură) se constată că vectorul rezultant al potențialului de leziune se situează în jurul valorii de -95 de grade, cu terminația negativă orientată în jos și terminația pozitivă orientată în sus. În concluzie, deoarece infarctul, așa cum indică derivația toracică, este localizat la nivelul peretelui cardiac posterior și în regiunea apicală a inimii, după cum indică potențialele de leziune din derivațiile II și III, se poate presupune că acest infarct este localizat în apropierea apexului și la nivelul peretelui posterior al ventriculului stâng.

Infarctul localizat în alte arii cardiace. Prin aceleași proceduri descrise în rândurile de mai sus în cazul infarctelor peretelui anterior și posterior, se poate determina localizarea oricărei arii infarctizate care emite un curent de leziune, indiferent de regiunea cardiacă implicată. În efectuarea acestei analize vectoriale trebuie reamintit faptul că *terminația pozitivă a vectorului potențialului de leziune este orientată către mușchiul cardiac normal, iar terminația negativă către regiunea lezată a inimii care emite curentul de leziune.*

Recuperarea consecutiv trombozei coronariene acute. **Figura 12-21** ilustrează derivația toracică V_3 înregistrată la un pacient cu infarct acut al peretelui posterior și demonstrează modificările ECG din ziua infarctului, o săptămână mai târziu, trei săptămâni mai târziu și în final un an mai târziu. Din analiza acestei ECG se observă că potențialul de leziune este puternic imediat după evenimentul acut (segmentul T-P deplasat pozitiv față de segmentul S-T). Totuși, după circa o săptămână, potențialul de leziune s-a diminuat considerabil, iar după trei săptămâni a dispărut. Ulterior, ECG nu se modifică semnificativ în cursul anului următor. Acesta este modelul tipic de recuperare post infarct miocardic acut cu grad moderat și demonstrează dezvoltarea unui *nou flux coronarian colateral* suficient pentru a restabili aportul sangvin adecvat pentru cea mai mare parte din aria infarctizată.

În mod contrar, la anumiți pacienți cu infarct coronar, aria infarctizată nu își restabilește niciodată fluxul coronar adecvat. Frecvent, o parte a mușchiului cardiac devine complet nefuncțională, dar în cazul în care funcționalitatea este recuperată parțial, atunci aria în cauză continuă să manifeste un potențial de leziune, atât timp cât este prezentă ischemia și mai ales în cursul efortului, când inima este suprasolicitată.

Infarctul miocardic vechi recuperat. Figura 12-22 ilustrează derivațiile I și III post *infarct anterior* și derivațiile I și III post *infarct posterior* la un an după producerea evenimentului acut. Înregistrările descriu ceea ce ar putea fi numit „configurații ideale" ale complexului QRS în aceste tipuri de recuperare post infarct miocardic. În general, în cazul infarctului anterior este prezentă o undă Q la debutul complexului QRS în derivația I datorită distrugerii masei musculare din peretele anterior al ventriculului stâng, dar în cazul infarctului posterior, unda Q este prezentă la debutul complexului QRS în derivația III datorită distrugerii masei musculare din partea apicală a peretelui posterior ventricular.

Cu siguranță, aceste configurații nu se regăsesc în toate cazurile de infarct miocardic vechi. Distrugerea locală a mușchiului cardiac și ariile locale de blocare a conducerii impulsului cardiac pot conduce la complexe QRS extrem de bizare (de exemplu, unde Q proeminente), scăderea voltajului și prelungirea complexului QRS.

Curentul de leziune în angina pectorală. „Angina pectoris" definește durerea cu origine cardiacă percepută în regiunile pectorale ale toracelui superior. Această durere iradiază în general în zona cervicală stângă și de-a lungul brațului stâng. Durerea este cauzată în mod tipic de ischemia miocardică moderată. În general, nu este percepută în absența efortului fizic, dar se instalează odată cu acesta.

Uneori, în cursul episodului acut de angină pectorală severă, se înregistrează electrocardiografic un potențial de leziune, deoarece insuficiența coronară devine suficient de importantă pentru a împiedica repolarizarea adecvată a anumitor arii cardiace în timpul diastolei.

ANOMALII ALE UNDEI T

La începutul acestui capitol a fost subliniat faptul că unda T este în mod normal pozitivă în toate derivațiile standard bipolare ale membrelor, iar acest fapt este consecința repolarizării apexului și a suprafețelor externe ale ventriculelor înaintea suprafețelor intraventriculare. Prin urmare, unda T devine anormală atunci când secvența normală a repolarizării este afectată. Mai mulți factori pot modifica secvența repolarizării.

EFECTUL CONDUCERII LENTE A UNDEI DE DEPOLARIZARE ASUPRA CARACTERISTICILOR UNDEI T

Revenind la **Figura 12-14**, se observă complexul QRS prelungit considerabil. Motivul acestei prelungiri este *întârzierea conducerii în ventriculul stâng* consecutiv blocului de ramură stângă. Aceasta face ca ventriculul stâng să se depolarizeze cu circa 0,08 secunde după depolarizarea celui drept, fapt care conduce la un vector rezultant QRS puternic orientat *către stânga*. Totuși, perioadele refractare ale maselor musculare ventriculare stângă și dreaptă nu sunt diferite una de cealaltă în mare măsură. Prin urmare, ventriculul drept începe repolarizarea cu mult timp înaintea celui stâng; acest fapt conduce la electropozitivitatea puternică din ventriculul drept și electronegativitatea din ventriculul stâng în momentul producerii undei T. Cu alte cuvinte, în cadrul aceleiași ECG, axa medie a undei T este deviată *către dreapta* în direcție opusă axului electric al complexului QRS. În concluzie, atunci când conducerea impulsului de depolarizare prin ventricule este întârziată semnificativ, unda T are aproape întotdeauna polaritate opusă celei a complexului QRS.

SCURTAREA DEPOLARIZĂRII ÎN PORȚIUNI ALE MIOCARDULUI VENTRICULAR REPREZINTĂ O CAUZĂ A ANOMALIILOR UNDEI T

Dacă baza ventriculelor ar manifesta o perioadă de depolarizare anormal de scurtă, cu alte cuvinte, un potențial de acțiune scurt, repolarizarea ventriculelor nu ar trebui să înceapă în zona apicală, așa cum se produce în mod normal. În schimb, baza ventriculelor s-ar repolariza înaintea apexului, iar vectorul de repolarizare ar fi orientat dinspre apex către baza inimii, opus vectorului obișnuit de repolarizare. Consecutiv, unda T ar fi negativă și nu pozitivă (cum este normal) în toate cele trei derivații standard. Deci, simplul fapt că baza ventriculelor are o perioadă de depolarizare scurtată este suficient pentru a conduce la modificări semnificative ale undei T, chiar până la modificarea completă a polarității undei T, după cum este ilustrat în **Figura 12-23**.

Ischemia ușoară este de departe cea mai comună cauză de scurtare a depolarizării miocardului deoarece aceasta crește fluxul curentului prin canalele de potasiu. Atunci când ischemia survine exclusiv într-o arie cardiacă, perioada de depolarizare a acestei arii scade disproporționat comparativ cu cea a altor regiuni. Ca rezultat, apar modificări clare ale undei T. Ischemia poate fi consecința ocluziei coronare cronice, progresive, a ocluziei coronare acute sau a insuficienței coronare relative care se manifestă în timpul efortului fizic.

Un mijloc pentru a evidenția insuficiența coronară ușoară este supunerea pacientului la un test de efort, înregistrarea ECG și notarea potențialelor modificări ale undei T. Modificările undei T nu trebuie să fie specifice, deoarece orice modificare a undei T în oricare dintre derivații - de exemplu inversarea undei T sau unda T bifazică- este frecvent dovada suficientă a prezenței unei perioade de depolarizare disproporționate a unei arii ventriculare față de celelalte, cauzată de insuficiența coronară ușoară până la moderată.

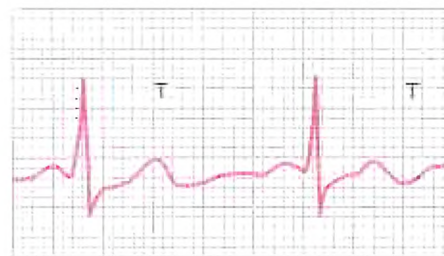


Figura 12-24. Unda T bifazică produsă de intoxicația digitalică.

Efectul digitalicelor asupra undei T. Așa cum este discutat în Capitolul 22, digitalicele sunt medicamente care pot fi utilizate în insuficiența coronară pentru a crește forța de contracție a mușchiului cardiac. În cazul ingestiei unor supradoze de digitalice, durata depolarizării poate crește într-o zonă a ventriculului, disproporționat față de celelalte. În consecință, se produc modificări nespecifice, precum inversarea undei T sau prezența undelor T bifazice care pot să apară în una sau mai multe derivații înregistrate electrocardiografic. O undă T bifazică cauzată de administrarea în exces a digitalicelor este ilustrată în **Figura 12-24**. Prin urmare, modificările undei T în cursul administrării digitalicelor sunt adesea cel mai precoce semn al toxicității digitalice.

Bibliografie

A se consulta bibliografia de la Capitolul 13.



Aritmiile cardiace și interpretarea electrocardiografică a acestora

Unele dintre cele mai redutabile tipuri de disfuncție cardiacă se produc din cauza tulburărilor de ritm cardiac. De exemplu, în anumite situații, sistola atrială nu mai este cuplată cu sistola ventriculară, astfel că atriile își pierd funcția de pompare a sângelui în ventricule.

Scopul capitolului de față este prezentarea aspectelor fiziologice ale aritmiilor cardiace uzuale și efectele acestor aritmii asupra funcției de pompă a inimii, precum și diagnosticarea electrocardiografică a acestora. Aritmiile cardiace sunt de regulă produse de o anomalie sau de o asociere a mai multora dintre următoarele anomalii ale sistemului excito-conductor al inimii:

- Ritm anormal al centrului de automatism
- Mutarea centrului de automatism cardiac din nodul sinusal în altă parte a cordului
- Blocuri la diferite niveluri în sistemul de conducere al impulsurilor cardiace prin cord
- Existența unor căi anormale de conducere a impulsurilor cardiace prin cord
- Generarea spontană de impulsuri secundare aproape în orice zonă a inimii

TULBURĂRI DE RITM SINUSAL

TAHICARDIA

Termenul „tahicardie" definește o *frecvență cardiacă rapidă*, iar în cazul unei persoane adulte este de regulă caracterizată prin valori mai mari de 100 de bătăi/min. În **Figura 13-1** este reprezentată o electrocardiogramă (ECG) a unui pacient cu tahicardie. Această ECG este normală cu excepția faptului că frecvența cardiacă, determinată prin măsurarea intervalelor dintre complexele QRS, este de aproximativ 150 bătăi/min, comparativ cu valoarea normală de 72 bătăi/min.

Cauzele generale ale tahicardiei includ creșterea temperaturii corpului, stimularea cardiacă pe calea nervilor simpatici sau stările cardiace toxice.

Frecvența cardiacă crește cu aproximativ 18 bătăi/min pentru fiecare creștere cu un grad Celsius a temperaturii corporale (cu o creștere de 10 bătăi/min pentru fiecare grad Fahrenheit), până la valoarea de 40,5°C (105°F) a temperaturii corpului; peste această valoare, frecvența cardiacă poate scădea ca urmare a extenuării miocardice progresive cauzate de febră. Febra conduce la tahicardie deoarece temperatura crescută induce creșterea ratei metabolice a nodului sinusal, care înregistrează în consecință o creștere a excitabilității și a ritmicității.

Numeroși factori determină stimularea inimii pe calea sistemului nervos simpatic, după cum se va discuta pe parcursul acestui capitol. De exemplu, atunci când un pacient pierde o cantitate semnificativă de sânge, stimularea simpatică reflexă a inimii produce creșterea frecvenței cardiace la valori de 150-180 bătăi/min.

Reducerea forței miocardului produce de regulă creșterea frecvenței cardiace, deoarece cordul astenic nu poate pompa o cantitate normală de sânge în sistemul arterial, iar acest fapt stimulează reflexele simpatice în vederea creșterii frecvenței cardiace.

BRADICARDIA

Termenul „bradicardie" semnifică o *frecvență cardiacă redusă*, definită de regulă prin valori mai mici de 60 bătăi/min. **Figura 13-2** reprezintă ECG a unui pacient cu bradicardie.

Bradicardia sportivilor. Inima unui sportiv este mai voluminoasă și mult mai puternică decât în cazul unui individ obișnuit, fapt care îi permite să pompeze un volum-bătaie crescut corespunzător fiecărei contracții, chiar în cursul perioadelor de repaus. Când sportivul se odihnește, cantitățile de sânge prea mari pompate cu fiecare contracție în sistemul arterial declanșează reflexe circulatorii de tip feedback sau alte efecte care determină bradicardie.

Stimularea vagală produce bradicardie. Orice reflex circulator care stimulează nervii vagi determină descărcare de acetilcolină la nivelul terminațiilor vagale din cord și are prin urmare un efect parasimpatic. Probabil cel mai bun exemplu care ilustrează acest mecanism îl constituie pacienții cu *sindrom de sinus carotidian*. În cazul acestor pacienți, receptorii de presiune (baroreceptorii) din regiunea sinusului carotidian al arterei carotide sunt foarte sensibili. Prin urmare, chiar și o presiune externă ușoară aplicată la nivelul gâtului declanșează un reflex baroreceptor puternic, determinând efecte vagale acetilcolinergice intense la nivel cardiac, inclusiv bradicardie severă. Într-adevăr, acest reflex este uneori atât de puternic încât determină oprirea inimii timp de 5-10 secunde.

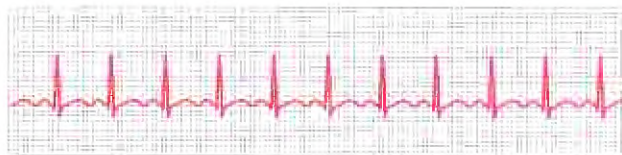


Figura 13-1. Tahicardie sinusală (derivația I).



Figura 13-2. Bradicardie sinusală (derivația III).



Figura 13-3. Aritmie sinusală înregistrată de cardiotahometru. În stânga este reprezentată înregistrarea atunci când subiectul respiră normal; în dreapta – atunci când subiectul respiră profund.

ARITMIA SINUSALĂ

În **Figura 13-3** este reprezentată o înregistrare *cardiotahometrică* a frecvenței cardiace, inițial în timpul respirației normale și apoi (în a doua jumătate a înregistrării) în timpul respirației profunde. Cardiotahometrul este un instrument care înregistrează, *pe baza înălțimii potențialelor de vârf succesive*, durata intervalului dintre complexele QRS succesive dintr-o înregistrare electrocardiografică. În înregistrarea prezentată trebuie remarcat faptul că frecvența cardiacă a crescut și a scăzut cu maxim 5 procente în timpul respirației în condiții de repaus (jumătatea stângă a înregistrării). Ulterior, *în timpul respirației profunde*, frecvența cardiacă a crescut și a scăzut cu până la 30 procente cu fiecare ciclu respirator.

Aritmia sinusală poate fi produsă de oricare dintre afecțiunile circulatorii care modifică intensitățile impulsurilor nervoase simpatice și parasimpatice asupra nodului sinusal. În cazul aritmiei sinusale de tip „respirator", prezentat în **Figura 13-3**, aceasta apare ca urmare a unui „exces" de impulsuri de la centrul respirator bulbar la centrul vasomotor adiacent în timpul ciclurilor inspiratorii și expiratorii ale respirației. Excesul de impulsuri poate afecta creșterea și scăderea numărului de impulsuri transmise către inimă prin nervii simpatici și vagi.

TULBURĂRI DE RITM GENERATE ÎN URMA BLOCĂRII IMPULSURILOR CARDIACE DE-A LUNGUL CĂILOR DE CONDUCERE INTRACARDIACE

BLOCUL SINO-ATRIAL

În situații rare, impulsul de la nodul sinusal este blocat înaintea pătrunderii acestuia în musculatura atrială. Acest fenomen este ilustrat în **Figura 13-4**, în care se remarcă dispariția bruscă a undelor P, urmată de oprirea atriilor. Totuși, ventriculele capătă un ritm nou, impulsul fiind generat spontan în nodul atrio-ventricular (A-V), astfel că frecvența complexului ventricular QRS-T este redusă, fără a fi afectată și sub alte aspecte.



Figura 13-4. Bloc nodal sino-atrial (*SA*), cu ritm atrio-ventricular nodal în perioada blocată (derivația III).

BLOCUL ATRIO-VENTRICULAR

În mod normal, singura posibilitate ca impulsurile să poată trece din atrii în ventricule este prin *fasciculul A-V*, numit și *fasciculul His*. Afecțiunile care reduc frecvența conducerii impulsurilor prin acest fascicul sau o blochează complet sunt următoarele:

1. *Ischemia nodului A-V sau a fibrelor fasciculului A-V* produce adesea întârzierea sau blocarea conducerii de la atrii la ventricule. Insuficiența coronariană poate determina ischemia nodului A-V și a fasciculului A-V în același mod în care poate produce ischemia miocardului.
2. *Compresia fasciculului A-V* de către țesut cicatricial sau de către porțiuni calcificate ale inimii poate să deprime sau să blocheze conducerea impulsurilor de la atrii la ventricule.
3. *Inflamația nodului A-V sau a fasciculului A-V* poate deprima conductibilitatea de la atrii la ventricule. Inflamația apare adesea în diferite tipuri de miocardită, produsă, de exemplu, de difterie sau de febră reumatică.
4. *Suprastimularea cardiacă pe calea nervilor vagi* blochează rareori conducerea impulsurilor la nivelul nodului A-V. O astfel de excitare vagală este ocazional generată de stimularea puternică a baroreceptorilor în cazul persoanelor cu *sindrom de sinus carotidian*, prezentat anterior în discuția referitoare la bradicardie.

BLOCUL ATRIO-VENTRICULAR INCOMPLET

Intervalul P-R (sau P-Q) prelungit – Blocul de grad I. Durata uzuală între *debutul* undei P și *debutul* complexului QRS este de aproximativ 0,16 secunde în condițiile în care frecvența cardiacă se situează în limite normale. Lungimea acestui *interval P-R* se reduce de regulă odată cu creșterea frecvenței cardiace și se mărește odată cu reducerea ei. În general, atunci când intervalul P-R crește la valori mai mari de 0,20 secunde, se consideră că intervalul P-R este prelungit și că pacientul în cauză are *bloc cardiac incomplet de gradul I*.

Figura 13-5 ilustrează o ECG cu interval P-R prelungit; în acest caz, intervalul este de aproximativ 0,30 secunde



Figura 13-5. Interval P-R prelungit cauzat de bloc cardiac atrio-ventricular de gradul I (derivația II).

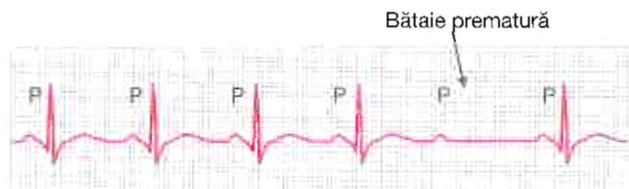


Figura 13-6. Bloc atrio-ventricular de grad II; este ilustrată incapacitatea ocazională a ventriculelor de a primi semnale excitatorii (derivația V_3).

comparativ cu valoarea normală de 0,20 sau mai puțin. Prin urmare, blocul de gradul I este definit ca o *întârziere* a conducerii impulsurilor de la atrii la ventricule, fără blocarea efectivă a conducerii. Intervalul P-R crește rareori la valori mai mari de 0,35-0,45 secunde deoarece, la asemenea valori, conducerea prin fasciculul A-V este deprimată atât de mult încât devine complet blocată. Un mijloc de apreciere a severității unor afecțiuni cardiace – de exemplu *boala reumatică acută a inimii* – constă în măsurarea intervalului P-R.

Blocul de grad II. Atunci când conducerea prin fasciculul A-V este încetinită suficient de mult pentru a induce creșterea intervalului P-R la 0,25-0,45 secunde, potențialul de acțiune este uneori suficient de puternic încât poate străbate fasciculul până în ventricule, iar alteori nu este atât de puternic. În această situație, va apărea o undă P atrială neînsoțită de undă QRS-T și se poate afirma că există „scăpări" ventriculare. Această afecțiune se numește *bloc cardiac de gradul II.*

Există două tipuri de bloc A-V de grad II: tipul I (cunoscut și ca *perioade Wenckebach*) și tipul II. Tipul I de bloc A-V este caracterizat prin alungirea progresivă a intervalului P-R până la apariția unei scăpări ventriculare, după care intervalul P-R se resetează și se reia ciclul anormal. Blocul de tip I este aproape întotdeauna asociat unei anomalii a nodului A-V. În majoritatea cazurilor, acest tip de bloc este benign și nu necesită tratament specific.

În blocul A-V de tip II există, în mod normal, un număr fix de unde P neconduse asociate fiecărui complex QRS. De exemplu, un bloc 2:1 presupune existența a două unde P pentru fiecare complex QRS. În alte cazuri, pot să apară ritmuri 3:2 sau 3:1. Blocul de tip II este cauzat în general de anomalii ale sistemului de fascicule His-Purkinje și poate fi necesară implantarea unui pacemaker în vederea prevenirii unei progresii spre bloc cardiac complet și stop cardiac.

În **Figura 13-6** sunt reprezentate intervalele P-R de 0,30 de secunde, precum și o scăpare ventriculară ca urmare a blocării conducerii impulsurilor de la atrii la ventricule.

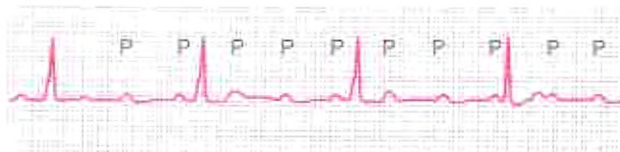


Figura 13-7. Bloc atrio-ventricular complet (derivația II).

Blocul A-V complet (blocul de grad III). Atunci când afectarea conducerii prin nodul A-V sau prin fasciculul A-V se agravează, se produce blocarea completă a transmiterii impulsului de la atrii la ventricule. În această situație, ventriculele își stabilesc un automatism propriu, de regulă cu origine în nodul A-V sau în fasciculul A-V. Prin urmare, undele P se disociază de complexele QRS-T, așa cum se observă în **Figura 13-7**. Trebuie remarcat faptul că *frecvența ritmului atriilor* înregistrată în această ECG este de aproximativ 100 bătăi/min, în timp ce *frecvența contracțiilor ventriculare* este mai mică de 40 pe minut. Mai mult, nu există nicio legătură între ritmul undelor P și ritmul complexelor QRS-T deoarece ventriculele au „scăpat" de sub controlul atriilor și se contractă cu o frecvență proprie, controlată cel mai adesea de impulsurile ritmice generate de nodul A-V sau de fasciculul A-V, distal de locul obstrucției.

Sindromul Adams-Stokes – decuplarea ventriculară. În cazul unor pacienți cu bloc A-V, blocul total apare și dispare; cu alte cuvinte, impulsurile sunt transmise de la atrii la ventricule o perioadă de timp, pentru ca apoi transmiterea lor să înceteze brusc. Durata blocului poate fi de câteva secunde, câteva minute, câteva ore, sau chiar de câteva săptămâni sau mai mult până la reluarea conducerii impulsurilor. Această afecțiune este întâlnită în ischemia critică a sistemului de conducere intracardiac.

De fiecare dată când conducerea A-V este blocată, ventriculele încep să se contracte cu o frecvență proprie, după o întârziere de 5-30 de secunde. Acest aspect este consecința fenomenului denumit *„inhibiție prin determinarea creșterii frecvenței cardiace"*. Semnificația acestui fapt rezidă în faptul că excitabilitatea ventriculară se află inițial într-o stare de inhibiție deoarece ventriculele s-au găsit sub controlul ritmului atrial, care are frecvențe cu mult mai mari decât frecvențele ritmului natural al ventriculelor. Cu toate acestea, după câteva secunde, o anumită parte a sistemului Purkinje situată dincolo de bloc, de regulă în porțiunea distală a nodului A-V sub zona blocată sau în fasciculul A-V, începe să descarce ritmic impulsuri cu o frecvență de 15-40 bătăi/min și se comportă ca un centru de automatism propriu al ventriculelor. Aceasta este *decuplarea ventriculară.*

Deoarece creierul nu poate funcționa mai mult de 4-7 secunde în absența aportului de sânge, cei mai mulți pacienți își pierd starea de conștiență la câteva secunde de la producerea blocului deoarece inima nu mai pompează sânge timp de 5-30 secunde până la producerea „decuplării" ventriculare. După decuplare, totuși, frecvența redusă a ritmului ventricular de contracție (de obicei se contractă cu mai puțin de 40 bătăi/min) asigură un aport suficient de sânge încât să permită restabilirea rapidă a stării de conștiență

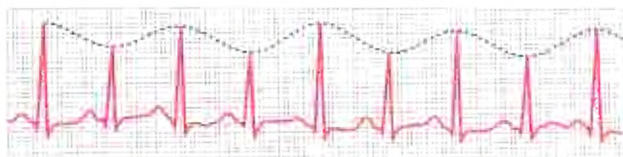


Figura 13-8. Bloc intraventricular parțial - „alternanță electrică" (derivația II).



Figura 13-9. Contracție atrială prematură (derivația I).



Figura 13-10. Contracție prematură la nivelul nodului atrio-ventricular (derivația III).

și mobilizarea persoanei afectate. Aceste episoade sincopale periodice sunt denumite *sindrom Adams-Stokes.*

Uneori, intervalul de oprire ventriculară de la instalarea blocului complet este atât de mare încât poate afecta grav sănătatea pacientului sau poate conduce chiar la deces. În consecință, acestor pacienți li se recomandă instalarea unui *pacemaker artificial,* un stimulator electric mic pe bază de acumulatori care se implantează sub tegument și are electrozii conectați la ventriculul drept. Pacemakerul produce în mod continuu impulsuri ritmice, preluând controlul asupra ventriculelor.

BLOCUL INTRAVENTRICULAR INCOMPLET – ALTERNANȚA ELECTRICĂ A RITMULUI CARDIAC

Cei mai mulți dintre factorii care produc blocuri A-V pot bloca și transmiterea impulsurilor de-a lungul sistemului Purkinje al conducerii ventriculare periferice. În **Figura 13-8** este ilustrată o disfuncție denumită *alternanța electrică* a ritmului cardiac, generată de apariția unui bloc intraventricular parțial la fiecare două contracții cardiace. În această ECG se poate identifica și *tahicardie* (frecvență cardiacă rapidă), care constituie cauza probabilă a apariției blocului, deoarece atunci când frecvența cardiacă este crescută, unele porțiuni ale sistemului Purkinje nu pot ieși din perioada refractară precedentă suficient de repede pentru a răspunde la fiecare nouă contracție a inimii. De asemenea, multe afecțiuni care produc deprimare cardiacă, precum ischemia, miocardita sau intoxicația digitalică, pot genera un bloc intraventricular incomplet și, în consecință, alternanță electrică a ritmului cardiac.

CONTRACȚIILE PREMATURE

O contracție prematură reprezintă o contracție a inimii survenită înaintea momentului normal de producere. Această disfuncție este denumită și *extrasistolă, bătaie prematură* sau *bătaie ectopică.*

CAUZA CONTRACȚIILOR PREMATURE

Cele mai multe contracții premature sunt generate în *focare ectopice* ale inimii, care produc impulsuri anormale în momente inadecvate în cadrul ritmului cardiac. Cauze posibile ale apariției focarelor ectopice sunt: (1) zone de ischemie locală; (2) mici plăci calcificate în diferite zone ale inimii, care apasă asupra miocardului adiacent producând iritația unora dintre fibre; și (3) iritația toxică a nodului A-V, a sistemului Purkinje sau a miocardului produsă de medicamente, nicotină sau cafeină. Inițierea mecanică a contracțiilor premature este de asemenea frecvent întâlnită în timpul cateterizării cardiace; contracțiile premature apar în număr mare atunci când cateterul pătrunde în ventriculul drept și apasă asupra endocardului.

CONTRACȚIILE ATRIALE PREMATURE

Figura 13-9 prezintă o singură contracție atrială prematură. Unda P corespunzătoare acestei contracții a apărut prea devreme în cadrul ciclului cardiac; intervalul P-R este scurtat, sugerând că originea ectopică a contracției respective este situată la nivel atrial, în apropierea nodului A-V. De asemenea, intervalul dintre contracția prematură și următoarea contracție cardiacă este ușor prelungit, aspect denumit *pauză compensatorie.* Una dintre explicații constă în faptul că producerea contracției premature a avut loc la nivel atrial la distanță de nodul sinusal, iar impulsul a avut de străbătut porțiuni mari de miocard atrial până să determine descărcarea impulsului din nodul sinusal. În consecință, nodul sinusal a descărcat impulsul târziu în cadrul ciclului prematur, iar acest fapt a condus la întârzierea apariției următoarei descărcări a nodului sinusal.

Contracțiile atriale premature apar frecvent în cazul indivizilor sănătoși. Într-adevăr, sunt frecvent întâlnite la sportivi, chiar dacă inima acestora este sănătoasă. Intoxicațiile ușoare produse de unii factori precum fumatul, privarea de somn, ingestia excesivă de cafea, alcoolismul și folosirea multor medicamente pot produce astfel de contracții.

Deficitul de puls. Când inima se contractă înaintea momentului optim, umplerea ventriculelor cu sânge nu se desfășoară normal, iar volumul bătaie expulzat în timpul respectivei contracții este redus sau aproape inexistent. De aceea, unda de puls transmisă arterelor periferice după o contracție prematură poate fi atât de slabă încât nu este detectată la nivelul arterei radiale. Astfel, apare un deficit al numărului de unde radiale comparativ cu numărul contracțiilor cardiace.

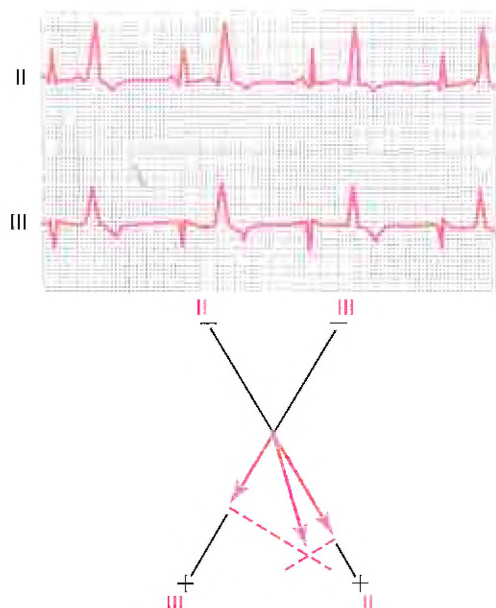


Figura 13-11. Contracții ventriculare premature (CVP) indicate de complexele QRS-T anormal de largi (derivațiile II și III). Axa contracțiilor premature este trasată grafic conform principiilor de analiză vectorială explicate în Capitolul 12; aceasta localizează originea CVP în apropierea bazei ventriculelor.

CONTRACȚIILE PREMATURE DE LA NIVELUL NODULUI A-V SAU AL FASCICULULUI A-V

Figura 13-10 reprezintă o contracție prematură cu origine în nodul A-V sau în fasciculul A-V. Unda P lipsește în înregistrarea electrocardiografică a contracției premature. De fapt, unda P se suprapune peste complexul QRS-T deoarece impulsul cardiac a parcurs drumul invers către atrii, în același timp în care înainta spre ventricule; această undă P distorsionează ușor complexul QRS-T, însă unda P nu poate fi detectată ca atare. În general, contracțiile premature de la nivelul nodului A-V au aceeași semnificație și aceleași cauze ca și contracțiile atriale premature.

CONTRACȚIILE VENTRICULARE PREMATURE

ECG din **Figura 13-11** prezintă o serie de contracții ventriculare premature (CVP) alternând cu contracții normale. CVP produc efecte electrocardiografice specifice, după cum urmează:

1. *Complexul QRS este de regulă alungit considerabil.* Cauza rezidă în faptul că impulsul este transmis în principal prin mușchiul ventricular slab conductor, și nu prin sistemul Purkinje.
2. *Complexul QRS are voltaj înalt.* Când impulsul normal străbate inima, el se transmite ambelor ventricule aproape simultan; prin urmare, în cazul unui cord normal, undele depolarizante din ambele jumătăți ale inimii – având, în principal, polarități opuse – se neutralizează parțial una pe cealaltă pe ECG. Când apare o CVP, impulsul parcurge aproape întotdeauna o singură direcție, astfel încât nu există niciun efect de neutralizare, iar un ventricul întreg sau doar o parte a acestuia va fi depolarizat înaintea celuilalt; acest lucru generează potențiale electrice mari, așa cum se observă în cazul CVP din **Figura 13-11**.
3. După aproape toate CVP, *unda T are o polaritate a potențialului electric opusă polarității complexului QRS* deoarece *conducerea încetinită a impulsului* prin miocard impune ca fibrele musculare care se depolarizează primele să fie și primele care se repolarizează.

Unele CVP sunt relativ benigne sub aspectul efectelor pe care le exercită asupra funcției globale de pompă a inimii; ele pot fi produse de factori precum fumatul, cafeaua, privarea de somn, diverse intoxicații ușoare, și chiar iritabilitatea emoțională. În mod contrar, o multitudine de CVP sunt rezultatul unor impulsuri rătăcite sau al unor semnale reintrante cu origine marginală în zonele cardiace de infarct sau ischemie. Prezența acestor CVP nu trebuie tratată superficial. Persoanele cu un număr semnificativ de CVP au un risc mult mai mare de fibrilație ventriculară spontană cu potențial letal, probabil declanșată de una dintre CVP. Acest lucru este valabil mai ales când CVP apar în perioada de maximă vulnerabilitate pentru declanșarea fibrilației, adică imediat după unda T, când ventriculele ies din perioada refractară, după cum se va explica ulterior în cadrul capitolului de față.

Analiza vectorială a originii unei contracții ventriculare premature ectopice. În Capitolul 12 sunt explicate principiile analizei vectoriale. Folosind aceste principii, în ECG din **Figura 13-11** se poate determina punctul de origine al CVP după cum urmează. Trebuie remarcat faptul că potențialele contracțiilor premature sunt intens pozitive în derivațiile II și III. Trasarea grafică a acestor potențiale pe axele derivațiilor II și III și rezolvarea analizei vectoriale pentru aflarea vectorului QRS mediu al inimii poate stabili că vectorul contracției premature are capătul negativ (originea) la baza inimii și capătul pozitiv orientat către apex. Astfel, prima porțiune a cordului depolarizată în cursul contracției premature este situată în vecinătatea bazei ventriculelor, constituind, prin urmare, localizarea focarului ectopic.

Tulburări ale repolarizării cardiace – sindromul QT prelungit. Trebuie amintit faptul că unda Q corespunde depolarizării ventriculare, în timp ce unda T corespunde repolarizării ventriculare. Intervalul Q-T este timpul scurs de la debutul undei Q până la finalul undei T. Bolile care întârzie repolarizarea miocardului ventricular după potențialul de acțiune duc la potențiale ventriculare de acțiune prelungite și, prin urmare, la intervale Q-T excesiv de lungi înregistrate electrocardiografic, o afecțiune denumită *sindromul QT prelungit* (LQTS).

Principalul motiv de îngrijorare privind LQTS este faptul că repolarizarea întârziată a musculaturii ventriculare crește riscul unei persoane de a dezvolta o aritmie ventriculară

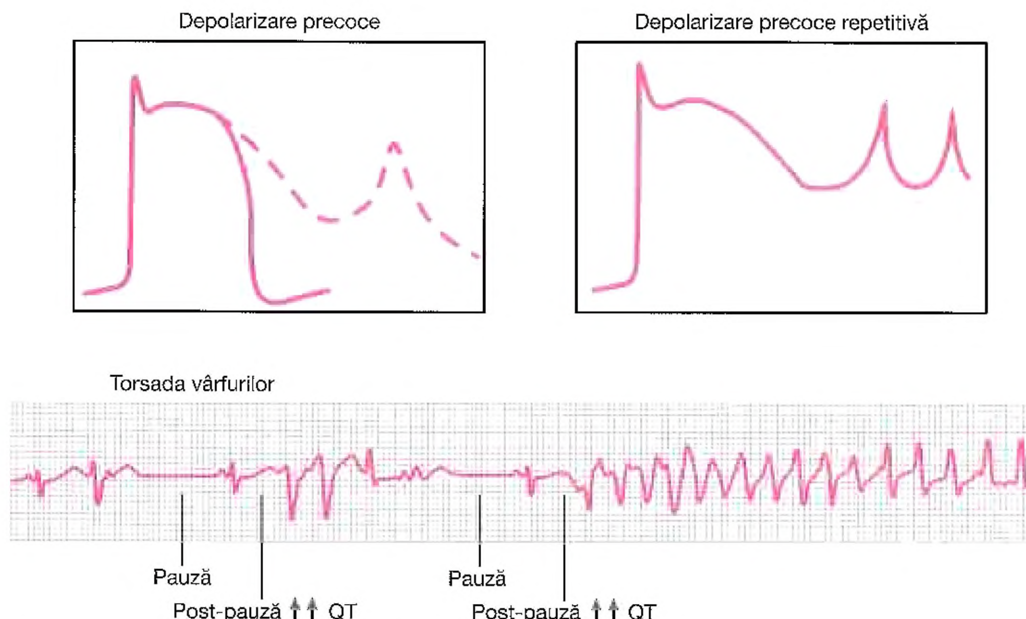


Figura 13-12. Apariția aritmiilor în cadrul sindromului QT prelungit (LQTS). Atunci când potențialul de acțiune al fibrei musculare ventriculare este prelungit ca rezultat al unei repolarizări întârziate, poate să apară o depolarizare prematură înaintea repolarizării complete (*linia punctată din figura stânga-sus*). Depolarizările premature repetate (*figura dreapta-sus*) pot duce la depolarizări multiple în condiții specifice. În torsada vârfurilor (*figura de jos*), contracțiile ventriculare premature duc la pauze, prelungirea intervalului QT post-pauză, și aritmii. (Modificat după *Murray KT, Roden DM: Disorders of cardiac repolarization: the long QT syndromes. In: Crawford MG, DiMarco JP [eds]: Cardiology. London: Mosby, 2001.*)

denumită *torsada vârfurilor*, care înseamnă ad literam „răsucirea vârfurilor". Caracteristicile acestei aritmii sunt ilustrate în **Figura 13-12**. Forma complexului QRS se poate schimba de-a lungul timpului, iar aritmia apare de obicei după o contracție prematură, o pauză și apoi o altă contracție cu un interval Q-T lung, care pot fi factori declanșatori pentru aritmii, tahicardie și în unele cazuri, pentru fibrilația ventriculară.

Tulburările de repolarizare cardiacă care duc la LQTS pot fi moștenite sau dobândite. Formele congenitale de LQTS sunt boli rare cauzate de mutații ale genelor canalelor de sodiu sau potasiu. Au fost identificate cel puțin 10 mutații diferite ale acestor gene care duc la grade diferite ale alungirii Q-T.

Cele mai frecvente forme de LQTS sunt cele dobândite, asociate dezechilibrelor electrolitice plasmatice, precum hipomagneziemia, hipokaliemia, sau hipocalcemia, sau administrarea unor cantități excesive de antiaritmice precum chinidina, sau unele antibiotice precum fluorochinolonele sau eritromicina, care prelungesc intervalul Q-T.

Deși unele persoane cu LQTS nu au simptomatologie vădită (în afară de prelungirea intervalului QT), alte persoane prezintă sincopă sau aritmii ventriculare, precedate de efort fizic, emoții intense precum frica sau furia, sau de sperietură la un zgomot. În unele cazuri, aritmiile ventriculare asociate LQTS pot să degenereze în fibrilație ventriculară și moarte subită.

Tratamentul poate include sulfat de magneziu pentru LQTS acut, sau medicație antiaritmică precum beta-blocantele de receptori adrenergici, sau implantarea chirurgicală a unui defibrilator cardiac pentru LQTS de lungă durată.

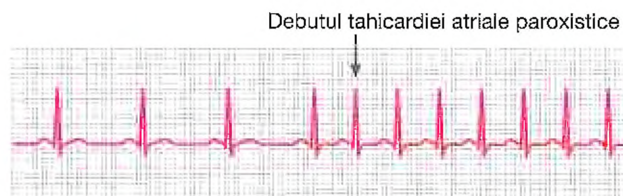


Figura 13-13. Tahicardie atrială paroxistică – cu debut la mijlocul înregistrării (derivația I).

TAHICARDIA PAROXISTICĂ

Unele anomalii cu localizare în diferite regiuni ale inimii, inclusiv atriile, sistemul Purkinje sau ventriculele, pot genera ocazional descărcări ritmice rapide de impulsuri care se transmit prin cord în toate direcțiile. Cauza cea mai frecventă a acestui fenomen o reprezintă căile de feedback ale circuitelor re-intrante care determină auto-reexcitare locală repetată. Din cauza ritmului rapid de descărcare al focarului de iritabilitate, acest focar devine centru de automatism cardiac.

Termenul „paroxistic" semnifică accelerarea frecvenței cardiace în accese paroxistice, paroxismul începând brusc și având o durată de câteva secunde, câteva minute, câteva ore sau chiar mai mare. Apoi, paroxismul se încheie de regulă la fel de brusc precum a început, iar rolul de centru de automatism cardiac revine brusc nodului sinusal.

Adesea, tahicardia paroxistică poate fi oprită prin declanșarea unui reflex vagal. Un tip de reflex vagal declanșat în acest scop constă în exercitarea unei presiuni în regiunea sinusului carotidian, fapt care poate produce un reflex

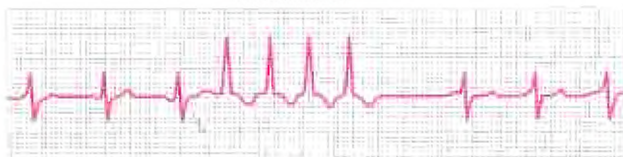


Figura 13-14. Tahicardie paroxistică ventriculară (derivația III).

suficient de puternic pentru a opri paroxismul. De asemenea, poate fi folosite și medicamente antiaritmice pentru a încetini conducerea sau pentru a prelungi perioada refractară a țesuturilor cardiace.

TAHICARDIA PAROXISTICĂ ATRIALĂ

Figura 13-13 indică, la mijlocul înregistrării, o accelerare bruscă a frecvenței cardiace de la aproximativ 95 la aproximativ 150 bătăi/min. La examinarea atentă a ECG în perioada de frecvență cardiacă rapidă, se observă existența unei unde P inversate situată înaintea fiecărui complex QRS-T, iar această undă P se suprapune parțial peste unda T normală a contracției precedente. Acest eveniment indică faptul că originea tahicardiei paroxistice este la nivel atrial, însă morfologia undei P fiind anormală, rezultă că originea nu se află în apropierea nodului sinusal.

Tahicardia paroxistică de la nivelul nodului A-V. Deseori, tahicardia paroxistică este consecința unui ritm aberant generat la nivelul nodului A-V. Acest ritm determină complexe QRS-T cvasinormale, însă undele P lipsesc sau sunt de nerecunoscut.

Tahicardia paroxistică atrială sau cea nodală A-V sunt reunite sub denumirea de *tahicardii supraventriculare* și apar de regulă la indivizi tineri, sănătoși, însă această predispoziție pentru tahicardie dispare de obicei după adolescență. În general, tahicardia supraventriculară este însoțită de un sentiment intens de teamă și poate produce o stare de slăbiciune generalizată în timpul paroxismului, însă atacul se soldează rareori cu leziuni permanente.

TAHICARDIA PAROXISTICĂ VENTRICULARĂ

În **Figura 13-14** se observă un paroxism scurt și tipic de tahicardie ventriculară. ECG corespunzătoare unei tahicardii paroxistice ventriculare are aspectul unei serii de contracții ventriculare premature care apar una după cealaltă, fără contracții normale intercalate.

Tahicardia paroxistică ventriculară constituie o afecțiune severă din următoarele două considerente. În primul rând, acest tip de tahicardie nu apare decât atunci când există leziuni ischemice considerabile la nivelul ventriculelor. În al doilea rând, tahicardia ventriculară *declanșează frecvent pusee letale de fibrilație ventriculară* ca urmare a stimulării rapide și repetate a miocardului ventricular, așa cum se va discuta în secțiunea următoare.

Uneori, intoxicația survenită pe fondul tratamentului cardiac cu *digitalice* determină apariția unor focare de iritabilitate care pot genera tahicardie ventriculară. Medicamentele antiaritmice precum *amiodarona* sau *lidocaina* pot fi utilizate pentru tratamentul tahicardiei ventriculare. Lidocaina scade creșterea normală a permeabilității sodiului prin membranele musculaturii cardiace în timpul generării potențialului de acțiune, blocând des descărcarea ritmică din focarul care cauzează atacul paroxistic. Amiodarona prezintă multiple mecanisme de acțiune, printre care prelungirea potențialului de acțiune și a perioadei refractare a musculaturii cardiace și încetinirea conducerii A-V. În unele cazuri este necesară *cardioversia* cu un șoc electric cardiac pentru restabilirea ritmului cardiac normal.

FIBRILAȚIA VENTRICULARĂ

Fibrilația ventriculară este cea mai severă aritmie cardiacă și, dacă nu este oprită în decurs de 1-3 minute, devine invariabil fatală. Fibrilația ventriculară este generată de impulsuri cardiace cu origine în masa musculară ventriculară, care stimulează inițial o porțiune a miocardului ventricular, apoi altă porțiune, apoi încă o altă porțiune și în cele din urmă se auto-întrețin producând re-excitarea aceleiași musculaturi ventriculare de nenumărate ori, fără încetare. Odată cu apariția acestui fenomen, multe porțiuni mici de miocard ventricular se contractă simultan în timp ce un număr egal de porțiuni miocardice se relaxează. Astfel, niciodată nu se produce o contracție coordonată, simultană a întregii musculaturi ventriculare, lucru imperios necesar pompării sângelui într-un ciclu cardiac. În pofida unei circulații masive de semnale stimulatoare prin ventricule, camerele ventriculare nici nu se măresc, nici nu se contractă, ci rămân într-o stare imprecisă de contracție parțială, nereușind să pompeze sânge deloc sau pompând cantități neglijabile. Așadar, după debutul fibrilației, în decurs de 4-5 secunde se instalează starea de inconștiență ca urmare a încetării fluxului sangvin cerebral, iar în decurs de câteva minute se produce moartea ireversibilă a țesuturilor organismului.

Factorii care pot declanșa fibrilația ventriculară sunt multipli – o persoană poate avea o frecvență cardiacă normală la un moment dat, iar în următoarea secundă ventriculele se află deja în fibrilație. Printre cauzele foarte probabile ale declanșării fibrilației ventriculare se numără: (1) un șoc electric aplicat brusc asupra inimii, sau (2) ischemia miocardului, a sistemului specializat de conducere, sau a ambelor.

FENOMENUL DE RE-INTRARE - „CIRCULAȚIA REPETATĂ A IMPULSURILOR" STĂ LA BAZA FIBRILAȚIEI VENTRICULARE

Atunci când impulsul cardiac *normal* produs de un cord normal străbate întreaga masă ventriculară, acesta nu se mai poate transmite mai departe deoarece întregul miocard

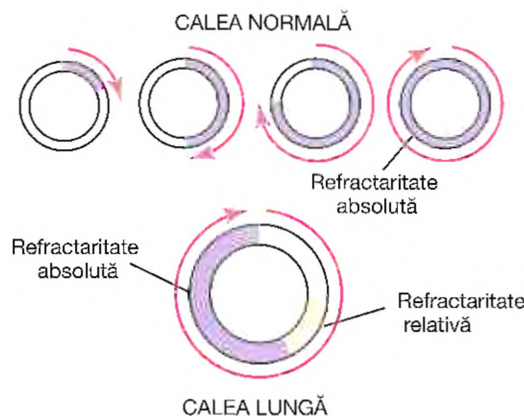


Figura 13-15. Circulația repetată a impulsurilor, indicând anihilarea impulsului în circuitul scurt și propagarea continuă a impulsului în circuitul lung.

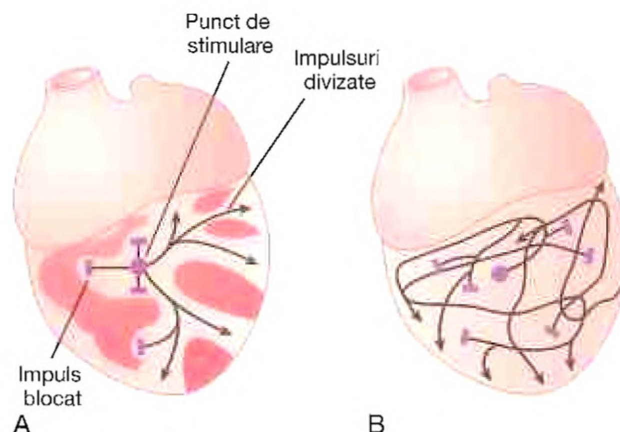


Figura 13-16. A, Inițierea fibrilației ventriculare în prezența zonelor de musculatură refractară. **B,** Propagarea continuă a *impulsurilor fibrilatorii* printr-un ventricul aflat în fibrilație.

ventricular este refractar și nu poate conduce impulsul mai departe. Prin urmare, impulsul dispare, iar inima așteaptă generarea unui nou potențial de acțiune la nivelul nodului sinusal.

În anumite situații, însă, această succesiune a evenimentelor nu este respectată. Așadar, în cele ce urmează vor fi explicate în detaliu condițiile care pot iniția re-intrarea și pot conduce la „circulația repetată a impulsurilor" care, la rândul ei, determină apariția fibrilației ventriculare.

În **Figura 13-15** sunt reprezentate câteva fâșii miocardice mici secționate sub formă circulară. Dacă o astfel de fâșie este stimulată în poziția corespunzătoare orei 12 *astfel ca impulsul să circule într-o singură direcție*, impulsul se va transmite progresiv de-a lungul conturului circular, până va reveni în poziția corespunzătoare orei 12. Dacă fibrele musculare stimulate inițial se găsesc în perioadă refractară, impulsul va dispărea deoarece mușchiul refractar nu poate transmite impulsul a doua oară. Există însă trei situații diferite care permit impulsului să se transmită continuu de-a lungul conturului circular, altfel spus care determină „re-intrarea" impulsului în mușchiul deja excitat („circulație repetată a unui impuls").

Prima situație: dacă *circuitul din jurul cercului este prea lung*, în momentul în care impulsul revine în poziția corespunzătoare orei 12, mușchiul stimulat inițial nu se va mai afla în perioada refractară, iar impulsul va fi transmis în mod continuu în jurul cercului.

A doua situație: dacă lungimea circuitului se menține constantă dar *viteza de conducere scade suficient de mult*, va crește intervalul de timp necesar impulsului să revină în poziția corespunzătoare orei 12. În acest timp, mușchiul stimulat inițial poate ieși din perioada refractară și impulsul poate circula în jurul cercului la nesfârșit.

A treia situație: *se poate produce scurtarea semnificativă a perioadei refractare a mușchiului*. În acest caz, impulsul poate continua să circule în jurul cercului la nesfârșit.

Toate aceste situații sunt întâlnite în diferite afecțiuni cardiace, după cum urmează: (1) Un circuit lung este caracteristic cardiomiopatiilor dilatative. (2) Scăderea vitezei de conducere este frecvent produsă de blocarea sistemului Purkinje, ischemia miocardului, niveluri sangvine crescute ale potasiului, sau mulți alți factori. (3) Scurtarea perioadei refractare este uzual întâlnită ca răspuns la diverse medicamente, precum epinefrina, sau după stimularea electrică repetată. Astfel, în multe afecțiuni cardiace, mecanismul de re-intrare poate genera forme anormale de contracție cardiacă sau tulburări de ritm cardiac, care eludează automatismul dictat de nodul sinusal.

MECANISMUL DE REACȚIE ÎN LANȚ AL FIBRILAȚIEI

În cadrul fibrilației ventriculare se pot observa multe unde contractile mici și distincte care se transmit simultan în diferite direcții la nivelul miocardului. Impulsurile re-intrante din cadrul fibrilației nu sunt reprezentate de un singur impuls care se transmite circular, așa cum reiese din **Figura 13-15**. În schimb, ele degenerează în multiple fronturi de unde, care au aspectul unei „reacții în lanț". Una dintre cele mai bune metode de explicare a rolului acestui proces în cadrul fibrilației constă în descrierea inițierii fibrilației în urma unui șoc electric produs de un curent electric alternativ cu frecvența de 60 cicli.

Fibrilația generată de un curent alternativ cu frecvența de 60 de cicli. Într-un punct situat în centrul ventriculului inimii A din **Figura 13-16**, se aplică un curent electric alternativ cu frecvența de 60 cicli, folosind un electrod stimulator. Primul ciclu al stimulului electric determină transmiterea undei depolarizante în toate direcțiile, lăsând întregul mușchi aflat sub electrod într-o stare refractară. După aproximativ 0,25 secunde, o parte a acestui mușchi începe să iasă din starea refractară. Unele porțiuni ies din starea refractară înaintea altora. Această desfășurare a evenimentelor este reprezentată la nivelul inimii A prin zone de culoare deschisă, care descriu porțiunile excitabile din miocard, și prin zone de culoare închisă, care corespund porțiunilor refractare de miocard. În acest

moment, stimulii de 60 cicli transmiși continuu prin electrod pot dirija conducerea impulsurilor doar în anumite direcții la nivelul inimii, și nu în toate direcțiile. Astfel, în inima A, anumite impulsuri sunt transmise pe distanțe scurte până ajung în zone refractare ale inimii, fiind ulterior blocate. Dar alte impulsuri se transmit printre zonele refractare și continuă să fie conduse prin zonele excitabile. Apoi, anumite evenimente care se succed rapid și simultan determină instalarea fibrilației.

În primul rând, blocarea transmiterii impulsurilor în anumite direcții și transmiterea lor în alte direcții generează una dintre condițiile necesare apariției unui semnal re-intrant – altfel spus, *transmiterea unora dintre undele depolarizante din jurul inimii în doar câteva direcții, nu și în alte direcții.*

În al doilea rând, stimularea rapidă a inimii generează două modificări la nivelul miocardului propriu-zis, ambele predispunând la circulația repetată a impulsurilor: (1) *Scade viteza conducerii prin miocard,* ceea ce crește intervalul de timp în care impulsurile circulă în jurul inimii; (2) *Perioada refractară a miocardului este scurtată,* permițând re-intrarea impulsurilor în miocardul excitat anterior, după un interval de timp mult mai scurt decât în mod normal.

În al treilea rând, una dintre cele mai importante caracteristici ale fibrilației este reprezentată de *divizarea impulsurilor,* după cum este ilustrat în inima A din **Figura 13-16**. Când o undă depolarizantă întâlnește o zonă refractară a inimii, aceasta va înconjura zona din ambele părți. Astfel, un impuls unic se transformă în două impulsuri. Apoi, când fiecare dintre aceste impulsuri ajunge într-o altă zonă refractară se va divide, la rândul lui, generând alte două impulsuri. În acest fel, mai multe fronturi de unde sunt produse continuu la nivelul inimii prin *reacții în lanț progresive* până când, în cele din urmă, apar o mulțime de unde depolarizante mici transmise în multe direcții, în același timp. Mai mult, acest tipar neregulat de transmitere a impulsurilor generează *multe căi de circulare a impulsurilor, lărgind semnificativ circuitul de conducere, fapt care constituie una dintre condițiile necesare susținerii fibrilației.* De asemenea, rezultă și un tipar neregulat continuu al zonelor cardiace refractare.

Se poate observa deja formarea unui cerc vicios: se formează din ce în ce mai multe impulsuri; acestea produc din ce în ce mai multe zone de miocard refractar, iar zonele refractare determină divizarea din ce în ce mai mare a impulsurilor. Prin urmare, de fiecare dată când o zonă miocardică iese din perioada refractară, există un impuls adiacent care va re-intra în zona respectivă.

Inima B din **Figura 13-16** ilustrează starea finală care degenerează în fibrilație. Se observă numeroase impulsuri transmise în toate direcțiile, unele dintre ele divizându-se și mărind astfel numărul de impulsuri, în timp ce altele sunt blocate de zonele refractare. De fapt, un singur șoc electric în cadrul acestei perioade vulnerabile este suficient pentru a genera un tipar bizar de impulsuri transmise multidirecțional în jurul zonelor de miocard refractar, ceea ce va conduce la fibrilație.

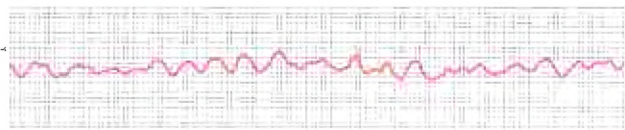


Figura 13-17. Fibrilație ventriculară (derivația II).

ELECTROCARDIOGRAMA ÎN FIBRILAȚIA VENTRICULARĂ

În fibrilația ventriculară, ECG are aspect bizar (**Figura 13-17**) și în mod uzual nu tinde spre niciun tip de ritm regulat. În cursul primelor secunde de fibrilație ventriculară, mase relativ mari de miocard se contractă simultan, ceea ce generează unde grosiere, neregulate pe ECG. După alte câteva secunde, contracțiile grosiere ale ventriculelor dispar, și ECG capătă un aspect cu unde neregulate, de voltaj redus. Astfel, fibrilației ventriculare nu-i este caracteristic un tipar electrocardiografic repetitiv. În schimb, miocardul ventricular se contractă simultan în grupuri de câte 30-50 de fibre musculare, iar potențialele electrocardiografice se modifică în mod constant și spasmodic, deoarece în cord curenții electrici se transmit întâi într-o direcție, apoi într-alta, rareori repetând un ciclu specific.

Voltajele undelor înregistrate în ECG corespunzătoare fibrilației ventriculare sunt de regulă de aproximativ 0,5 mV la debutul fibrilației ventriculare, dar scad rapid, astfel că după 20-30 secunde ajung la valori de numai 0,2-0,3 mV. Microvoltaje de 0,1 mV sau mai mici pot fi întregistrate timp de 10 minute sau mai mult de la debutul fibrilației ventriculare. După cum s-a menționat deja, deoarece inima nu pompează sânge în timpul fibrilației ventriculare, această disfuncție este letală dacă nu este oprită printr-o terapie salvatoare, cum ar fi aplicarea imediată a unui electroșoc cardiac, așa cum se va explica în secțiunea următoare.

DEFIBRILAREA ELECTRICĂ A VENTRICULELOR

Deși aplicarea directă la nivelul ventriculelor a unui curent electric alternativ cu voltaj moderat determină invariabil fibrilație ventriculară, trecerea prin ventricule a unui curent alternativ cu voltaj înalt pentru o fracțiune de secundă poate opri fibrilația prin aruncarea simultană a întregului miocard ventricular în refractaritate. Acest lucru se realizează în urma trecerii unui curent de intensitate mare prin doi electrozi plasați de o parte și de alta a inimii. Curentul penetrează majoritatea fibrelor ventriculare în același timp, practic stimulând toate porțiunile ventriculelor simultan și inducându-le o stare de refractaritate. Toate potențialele de acțiune încetează și inima rămâne în repaus timp de 3-5 secunde, după care contracțiile se reiau, de regulă în ritm sinusal sau în ritmul altui centru de automatism cardiac. Totuși, focarul re-intrant care a generat fibrilația ventriculelor rămâne deseori activ, caz în care fibrilația reîncepe.

Când electrozii sunt aplicați direct de o parte și de alta a inimii, fibrilația poate fi oprită folosind un curent alternativ de 1000 volți aplicat timp de câteva miimi de secundă. Când

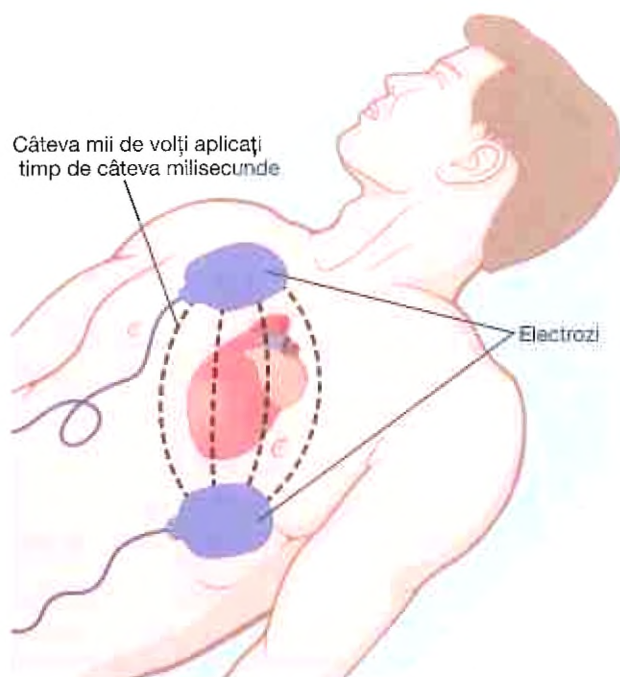


Figura 13-18. Aplicarea curentului electric la nivel toracic pentru oprirea fibrilaţiei ventriculare.

administrarea se face folosind doi electrozi aplicaţi pe peretele toracic, aşa cum este prezentat în **Figura 13-18**, procedura uzuală constă în încărcarea capacitorului până la câteva mii de volţi şi descărcarea ulterioară a capacitorului timp de câteva miimi de secundă prin electrozi şi prin cord.

În majoritatea cazurilor, curentul de defibrilare este administrat cordului sub formă de unde bifazice, alternând direcţia pulsului de curent prin cord. Această metodă de administrare reduce substanţial energia necesară unei defibrilaţii eficiente, prin urmare scăzând riscul de arsuri şi de leziuni cardiace.

La pacienţii cu risc crescut pentru fibrilaţie ventriculară este posibilă implantarea unui defibrilator-cardioverter (ICD) cu funcţionare pe baza unei mici baterii, cu un electrod fixat în ventriculul drept. Acest aparat este menit să detecteze fibrilaţia ventriculară şi să o combată prin descărcarea unui mic impuls la nivelul cordului. Progrese recente în domeniul electronicii şi al bateriilor au permis dezvoltarea unor ICD-uri ce pot descărca suficient curent electric pentru a defibrila cordul prin electrozi cu fire implantate subcutanat, în exteriorul cutiei toracice şi în apropierea inimii, sau chiar în interiorul acesteia. Aceste aparate pot fi implantate prin chirurgie minim invazivă.

MASAJUL CARDIAC (RESUSCITAREA CARDIOPULMONARĂ) CA METODĂ AUXILIARĂ DEFIBRILĂRII

Dacă nu este defibrilată în decursul unui minut de la instalarea fibrilaţiei, inima devine prea slăbită pentru a mai putea fi revigorată prin defibrilare din cauza lipsei aportului nutritiv al fluxului sangvin coronar. Cu toate acestea, este posibilă revigorarea inimii prin masaj cardiac preliminar (compresie manuală intermitentă) şi apoi prin defibrilare. În acest mod, mici cantităţi de sânge ajung în aortă şi se produce un nou flux sangvin prin vasele coronare. Ulterior, după câteva minute de masaj cardiac, defibrilarea devine adesea posibilă. Într-adevăr, au existat cazuri cu fibrilaţie în care s-a aplicat masaj cardiac timp de 90 de minute urmat de defibrilare eficientă.

O tehnică de masaj cardiac fără a deschide toracele constă în comprimarea intermitentă sub presiune la nivelul peretelui toracic, însoţită de respiraţie artificială. Acest proces, alături de defibrilare, poartă numele de *resuscitare cardiopulmonară* (RCP).

Lipsa fluxului sangvin la nivel cerebral pe o durată mai mare de 5-8 minute se soldează de regulă cu debilitate mintală ireversibilă sau chiar cu distrugerea ţesutului cerebral. Chiar dacă inima este resuscitată, persoana poate deceda din cauza efectelor leziunilor cerebrale sau poate supravieţui rămânând cu debilitate mintală ireversibilă.

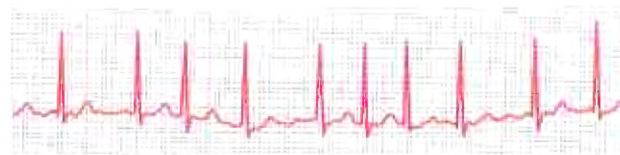


Figura 13-19. Fibrilaţie atrială (derivaţia II). Undele vizibile sunt complexele QRS şi undele T.

FIBRILAŢIA ATRIALĂ

Trebuie amintit fapul că, exceptând calea de conducere prin fasciculul A-V, masa miocardului atrial este separată de masa miocardului ventricular prin ţesut fibros. Prin urmare, fibrilaţia ventriculară apare adesea fără a fi însoţită de fibrilaţie atrială. În mod asemănător, fibrilaţia poate apărea la nivelul atriilor fără a fi prezentă şi la nivelul ventriculelor (aspect prezentat în partea dreaptă a **Figurii 13-20**).

Mecanismul fibrilaţiei atriale este identic cu cel al fibrilaţiei ventriculare, exceptând faptul că se produce doar în masa musculaturii atriale, nu şi în masa ventriculară. O cauză frecventă de fibrilaţie atrială o reprezintă dilataţia atrială ca urmare a unor leziuni valvulare care împiedică evacuarea normală a sângelui din atrii în ventricule, sau ca urmare a insuficienţei ventriculare cu acumularea excesivă a sângelui în atrii. Pereţii dilataţi ai atriilor asigură condiţiile ideale ale unei căi de conducere lungi şi ale unei conduceri încetinite, ambele condiţii predispunând la fibrilaţie atrială.

Afectarea funcţiei de pompă a atriilor în timpul fibrilaţiei atriale. Din aceleaşi considerente pentru care ventriculele nu pot pompa sângele în timpul fibrilaţiei ventriculare, nici atriile nu pompează sângele în cursul fibrilaţiei atriale. Aşadar, funcţia atriilor de pompă primară pentru ventricule este compromisă. Chiar şi aşa, sângele se scurge totuşi pasiv din atrii în ventricule, iar eficienţa pompei ventriculare scade cu doar 20-30%. Prin urmare, spre

deosebire de caracterul letal al fibrilației ventriculare, o persoană poate trăi luni sau chiar ani de zile cu fibrilație atrială, deși eficiența globală a pompei cardiace este redusă.

ELECTROCARDIOGRAMA ÎN FIBRILAȚIA ATRIALĂ

Figura 13-19 prezintă o ECG înregistrată în timpul fibrilației atriale. Numeroase unde depolarizante mici se transmit în toate direcțiile la nivelul atriilor aflate în fibrilație atrială. Deoarece undele au intensitate redusă și multe dintre ele au polarități opuse în orice moment, de obicei acestea se anulează aproape complet din punct de vedere electric. Prin urmare, electrocardiografic se poate observa fie absența undelor P corespunzătoare contracției atriilor, fie doar un traseu subțire, ondulat, de frecvență înaltă și voltaj foarte redus. În schimb, complexele QRS-T au aspect normal, cu excepția cazurilor în care există afecțiuni ventriculare, însă sincronizarea lor este defectuoasă, după cum va fi explicat în cele ce urmează.

NEREGULARITATEA RITMULUI VENTRICULAR ÎN CURSUL FIBRILAȚIEI ATRIALE

Atunci când atriile se află în fibrilație, impulsurile ajung rapid dar neregulat de la musculatura atrială la nodul A-V. Deoarece nodul A-V nu permite transmiterea unui nou impuls timp de 0,35 secunde față de momentul impulsului precedent, trebuie să treacă cel puțin 0,35 secunde între două contracții ventriculare succesive. Ulterior, mai trece un interval suplimentar dar variabil de 0-0,6 secunde până când unul dintre impulsurile atriale fibrilatorii și neregulate reușește să treacă prin nodul A-V. Astfel, intervalul dintre contracțiile ventriculare succesive variază între un minim de aproximativ 0,35 secunde și un maxim de aproximativ 0,95 secunde, generând un ritm cardiac extrem de neregulat. De fapt, această neregularitate, demonstrată de intervalul variabil dintre contracțiile cardiace de pe ECG din **Figura 13-19**, constituie unul dintre criteriile clinice folosite pentru diagnosticarea afecțiunii în cauză. De asemenea, datorită frecvenței rapide a impulsurilor fibrilatorii din atrii, ventriculelor li se impune un ritm rapid de contracție cardiacă, de regulă între 125 și 150 bătăi/min.

TRATAMENTUL ELECTROCONVULSIVANT AL FIBRILAȚIEI ATRIALE

Asemănător fibrilației ventriculare, fibrilația atrială poate fi convertită la ritm sinusal prin terapie electroconvulsivantă. Această procedură este în esență similară cu cea a conversiei fibrilației ventriculare – transmiterea unui șoc electric unic puternic prin inimă, care aruncă întregul miocard în stare refractară timp de câteva secunde; adesea este urmată de instalarea unui ritm normal, *dacă inima este capabilă de generarea unui astfel de ritm.*

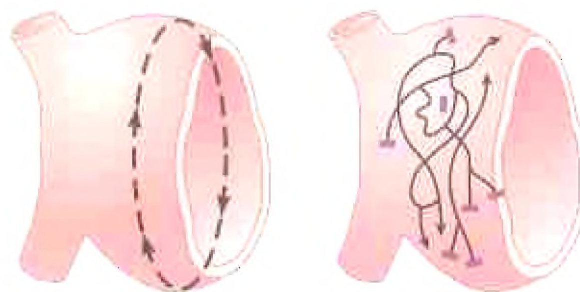


Figura 13-20. Circuitele impulsurilor electrice în flutterul atrial și în fibrilația atrială.

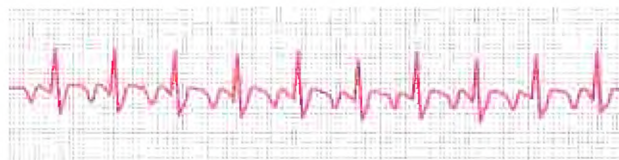


Figura 13-21. Flutter atrial – ritm 2:1 de transmitere atrio-ventriculară (derivația II).

FLUTTERUL ATRIAL

Flutterul atrial reprezintă o altă afecțiune cauzată de circulația repetată a impulsurilor la nivel atrial. Aceasta diferă de fibrilația atrială, în sensul că semnalul electric circulă sub forma unei singure unde mari, întotdeauna într-o singură direcție în jurul masei musculare atriale în mod continuu, după cum se poate observa în partea stângă a **Figurii 13-20**. Flutterul atrial imprimă atriilor un ritm rapid de contracție, de regulă între 200 și 350 bătăi/min. Cu toate acestea, deoarece atunci când o parte a atriilor se contractă o altă parte se relaxează, cantitatea de sânge pompată de atrii este mică. Mai mult, impulsurile ajung la nodul A-V prea repede pentru a putea fi transmise toate la nivel ventricular, deoarece perioadele refractare ale nodului A-V și ale fasciculului A-V sunt prea mari și nu pot transmite decât o parte a impulsurilor atriale. Prin urmare, există de regulă două sau trei contracții atriale pentru fiecare contracție ventriculară.

În **Figura 13-21** este prezentată o ECG tipică pentru flutterul atrial. Undele P sunt puternice din cauza contractării de mase miocardice semicoordonate. Totuși, pe această înregistrare trebuie remarcat că un complex QRS-T succede undei P după două sau trei contracții atriale, imprimând un ritm de 2:1 sau 3:1.

STOPUL CARDIAC

Ultima tulburare majoră a sistemului excito-conductor cardiac este reprezentată de *stopul cardiac*. Acesta se instalează ca urmare a încetării tuturor semnalelor electrice de control la nivelul inimii. Altfel spus, nu mai există ritm spontan.

Este foarte probabil ca stopul cardiac să apară *în cadrul anesteziei profunde*, când mulți pacienți prezintă hipoxie severă datorită respirației inadecvate. La nivelul fibrelor musculare și fibrelor conductoare, hipoxia împiedică menținerea la valori normale a diferențelor de potențial transmembranare ale electroliților, iar excitabilitatea lor poate fi atât de sever afectată încât produce dispariția automatismului.

În majoritatea cazurilor de stop cardiac survenite în cadrul anesteziei, RCP prelungită (multe minute sau chiar ore) reușește restabilirea ritmului cardiac normal. În alte cazuri, o afecțiune miocardică severă poate produce stop cardiac permanent sau semipermanent, ceea ce poate conduce la deces. În scopul tratării acestei afecțiuni s-au folosit impulsuri electrice ritmice generate de un *pacemaker electronic implantat*, reușind astfel menținerea pacienților în viață timp de luni sau ani de zile.

Bibliografie

Adler A, Rosso R, Viskin D, et al: What do we know about the "malignant form" of early repolarization? J Am Coll Cardiol 62:863, 2013.

Darby AE, DiMarco JP: Management of atrial fibrillation in patients with structural heart disease. Circulation 125:945, 2012.

Dobrzynski H, Boyett MR, Anderson RH: New insights into pacemaker activity: promoting understanding of sick sinus syndrome. Circulation 115:1921, 2007.

John RM, Tedrow UB, Koplan BA, et al: Ventricular arrhythmias and sudden cardiac death. Lancet 380:1520, 2012.

Lampert R: Managing with pacemakers and implantable cardioverter defibrillators. Circulation 128:1576, 2013.

Lee G, Sanders P, Kalman JM: Catheter ablation of atrial arrhythmias: state of the art. Lancet 380:1509, 2012.

Morita H, Wu J, Zipes DP: The QT syndromes: long and short. Lancet 372:750, 2008.

Myerburg RJ: Implantable cardioverter-defibrillators after myocardial infarction. N Engl J Med 359:2245, 2008.

Obeyesekere MN, Klein GJ, Nattel S, et al: A clinical approach to early repolarization. Circulation 127:1620, 2013.

Olshansky B, Sullivan RM: Inappropriate sinus tachycardia. J Am Coll Cardiol 61:793, 2013.

Park DS, Fishman GI: The cardiac conduction system. Circulation 123:904, 2011.

Passman R, Kadish A: Sudden death prevention with implantable devices. Circulation 116:561, 2007.

Prystowsky EN, Padanilam BJ, Joshi S, Fogel RI: Ventricular arrhythmias in the absence of structural heart disease. J Am Coll Cardiol 59:1733, 2012.

Rienstra M, Lubitz SA, Mahida S, et al: Symptoms and functional status of patients with atrial fibrillation: state of the art and future research opportunities. Circulation 125:2933, 2012.

Roden DM: Drug-induced prolongation of the QT interval. N Engl J Med 350:1013, 2004.

Schwartz PJ, Ackerman MJ, George AL Jr, Wilde AA: Impact of genetics on the clinical management of channelopathies. J Am Coll Cardiol 62:169, 2013.

Shen MJ, Zipes DP: Role of the autonomic nervous system in modulating cardiac arrhythmias. Circ Res 114:1004, 2014.

Wang K, Asinger RW, Marriott HJ: ST-segment elevation in conditions other than acute myocardial infarction. N Engl J Med 349:2128, 2003.

Wazni O, Wilkoff B, Saliba W: Catheter ablation for atrial fibrillation. N Engl J Med 365:2296, 2011.

Wickramasinghe SR, Patel VV: Local innervation and atrial fibrillation. Circulation 128:1566, 2013.



PARTEA IV

Circulația sângelui

CUPRINS



Considerații generale asupra circulației sângelui; presiunea, fluxul și rezistența ca noțiuni de biofizică

Rolul circulației sangvine constă în satisfacerea necesităților țesuturilor organismului – transportul substanțelor nutritive la țesuturi, îndepărtarea produșilor reziduali, transportul hormonilor dintr-o parte a corpului într-alta și, în general, menținerea unui mediu adecvat în toate lichidele tisulare pentru supraviețuirea și funcționarea optimă a celulelor.

Rata fluxului sangvin în majoritatea țesuturilor este controlată în principal în funcție de nevoile tisulare de substanțe nutritive. În anumite organe, cum sunt rinichii, circulația servește și altor scopuri. Fluxul sangvin de la nivelul rinichiului, de exemplu, depășește cu mult necesitățile sale metabolice, deoarece servește funcției de excreție, ce necesită filtrarea unui volum sangvin crescut în fiecare minut.

La rândul lor, inima și vasele de sânge sunt controlate pentru a asigura debitul cardiac și tensiunea arterială necesare menținerii fluxului sangvin tisular. Care sunt mecanismele ce controlează volumul de sânge și fluxul sangvin și cum se armonizează cu restul funcțiilor circulației? Acestea sunt câteva dintre subiectele și întrebările care vor fi discutate în capitolul de față.

CARACTERISTICILE FIZICE ALE CIRCULAȚIEI

Circulația sângelui, reprezentată în **Figura 14-1**, se împarte în *circulație sistemică* și *circulație pulmonară*. Deoarece circulația sistemică asigură fluxul sangvin pentru toate țesuturile organismului cu excepția plămânilor, aceasta este denumită și *marea circulație* sau *circulația periferică*.

Sectoarele funcționale ale circulației. Înaintea de a discuta în detaliu despre funcția circulatorie, este important să înțelegm rolul fiecărui sector al circulației.

Funcția *arterelor* este de transport al sângelui cu *presiune mare* către țesuturi. Din acest motiv, arterele au pereți vasculari puternici, iar sângele circulă cu viteză mare prin artere.

Arteriolele sunt cele mai mici ramificații ale sistemului arterial; acestea funcționează asemenea unor *conducte de control* prin care sângele este transmis în capilare. Arteriolele au un perete muscular puternic, care poate închide complet lumenul sau, prin relaxare, poate să dilate vasul de câteva ori; prin urmare, arteriola deține capacitatea de a modifica semnificativ fluxul sangvin la nivelul fiecărei rețele tisulare, dependent de necesitățile țesutului.

Capilarele au rolul de a asigura schimbul de lichide, substanțe nutritive, electroliți, hormoni și alte substanțe între sânge și lichidul interstițial. Pentru îndeplinirea acestei funcții, pereții capilarelor sunt foarte subțiri și prezintă numeroși *pori capilari* de dimensiuni mici, permeabili pentru apă și alte substanțe cu moleculă mică.

Venulele colectează sângele din capilare și se unesc în vene din ce în ce mai mari.

Venele funcționează asemeni unor conducte care transportă sângele din venule înapoi către inimă; la fel de important, ele au și rolul de rezervor principal de sânge. Deoarece presiunea în sistemul venos este foarte scăzută, pereții venoși sunt subțiri. Chiar și așa, peretele muscular al venelor este suficient pentru a se contracta sau destinde, și de aceea venele constituie un rezervor controlabil de sânge suplimentar, în cantitate mică sau mare, în funcție de nevoile circulației.

Volumele sangvine în diferitele sectoare ale circulației. **Figura 14-1** oferă o privire de ansamblu asupra circulației și prezintă procentul din volumul sangvin total prezent în principalele segmente ale circulației. De exemplu, aproximativ 84% din volumul sangvin total al organismului se găsește în circulația sistemică, iar 16% în inimă și plămâni. Din cele 84 de procente existente în circulația sistemică, aproximativ 64% se găsesc în vene, 13% în artere și 7% în arteriolele și capilarele sistemice. Inima conține 7% din volumul de sânge, iar vasele pulmonare 9%.

Surprinzător este volumul redus de sânge din capilare. Și asta cu atât mai mult cu cât la acest nivel se desfășoară cea mai importantă funcție a circulației – difuziunea substanțelor într-un sens și în celălalt, între sânge și țesuturi. Această funcție este prezentată detaliat în Capitolul 16.

Suprafețele de secțiune și vitezele fluxului sangvin. Dacă toate *vasele sistemice*, indiferent de tip, ar fi puse unele lângă altele, suprafețele lor totale de secțiune ar fi în medie următoarele:

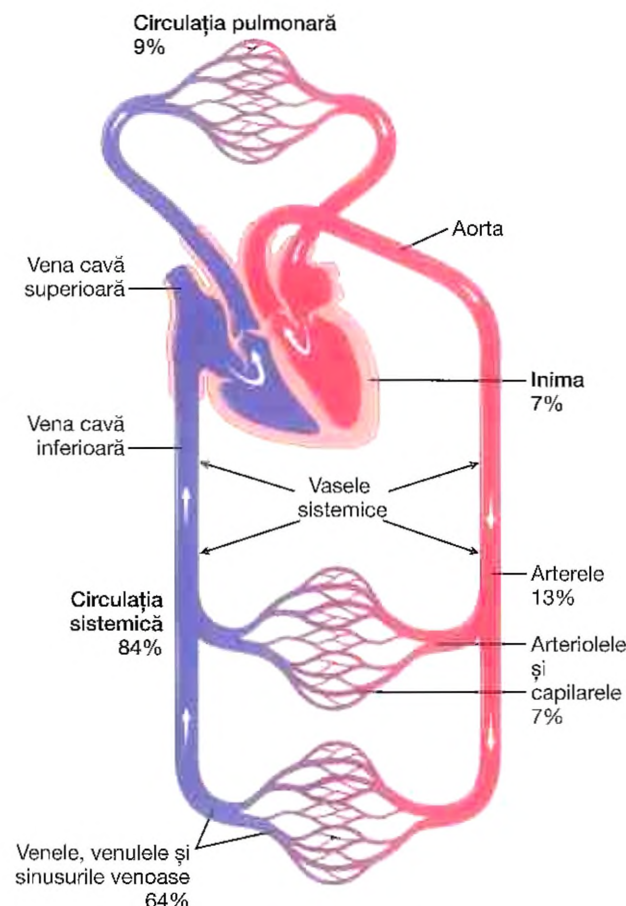


Figura 14-1. Distribuția sângelui (în procente din volumul total de sânge) în diferitele sectoare ale sistemului circulator.

Vas de sânge	Suprafață de secțiune (cm^2)
Aortă	2,5
Artere mici	20
Arteriole	40
Capilare	2500
Venule	250
Vene mici	80
Vene cave	8

Se remarcă în mod particular faptul că suprafețele de secțiune ale venelor sunt mult mai mari comparativ cu cele ale arterelor, fiind de aproximativ patru ori mai mari decât cele ale arterelor omonime. Această diferență explică de ce sistemul venos poate stoca o cantitate mai mare de sânge decât sistemul arterial.

Deoarece același volum din fluxul sangvin (F) trebuie să străbată fiecare segment al circulației în fiecare minut, viteza fluxului sangvin (v) este invers proporțională cu suprafața de secțiune vasculară (A):

$$v = F / A$$

Astfel, în condiții de repaus, viteza este în medie 33 cm/sec la nivelul aortei și de 1000 de ori mai mică la nivelul capilarelor – adică de numai 0,3 mm/sec. Totuși, deoarece lungimea capilarelor este de între 0,3-1 mm, sângele rămâne în capilare timp de numai 1-3 secunde – ceea ce este surprinzător, deoarece întreaga difuziune prin pereții capilari a substanțelor nutritive și a electroliților trebuie să se producă în această perioadă scurtă de timp.

Presiunile în diferitele sectoare ale circulației. Deoarece inima pompează în mod continuu sânge în aortă, presiunea medie în aortă este ridicată, situându-se în jurul valorii de 100 mmHg. De asemenea, deoarece pomparea sângelui este pulsatilă, presiunea arterială alternează între un *nivel presional sistolic* de 120 mmHg și un *nivel presional diastolic* de 80 mmHg, după cum se poate observa în partea stângă a **Figurii 14-2**.

Pe măsură ce sângele parcurge *circulația sistemică*, presiunea medie a acestuia scade progresiv până la 0 mmHg atunci când ajunge în segmentul terminal al venelor cave, la locul vărsării lor în atriul drept.

Presiunea din capilarele sistemice variază de la 35 mmHg în apropierea capătului arteriolar, până la 10 mmHg în vecinătatea capătului venos, deci presiunea medie "funcțională" este de aproximativ 17 mmHg în majoritatea paturilor vasculare, o presiune suficient de scăzută pentru a nu permite trecerea plasmei prin *porii* minusculi ai pereților capilari, deși substanțele nutritive pot *difuza* cu ușurință prin acești pori către celulele adiacente.

În partea dreaptă a **Figurii 14-2** se pot remarca presiunile în diferite sectoare ale *circulației pulmonare*. În arterele pulmonare presiunea este pulsatilă, la fel ca în aortă, însă nivelul presional este mult mai mic: *presiunea sistolică în artera pulmonară* este în medie de 25 mmHg, iar *presiunea diastolică*, de 8 mmHg, în timp ce presiunea medie a sângelui din artera pulmonară este de numai 16 mmHg. Presiunea medie în capilarul pulmonar ajunge la doar 7 mmHg însă fluxul sangvin total în plămâni în fiecare minut este același ca în cazul circulației sistemice. Presiunile mici din sistemul pulmonar corespund nevoilor plămânilor, aceste valori fiind cele necesare expunerii sângelui din capilarele pulmonare la oxigen și la alte gaze din alveolele pulmonare.

PRINCIPII DE BAZĂ ALE FUNCȚIEI CIRCULATORII

Deși detaliile funcției circulatorii sunt complexe, există trei principii esențiale care stau la baza funcțiilor acestui sistem.

1. *Rata fluxului sangvin în majoritatea țesuturilor este controlată în funcție de nevoile țesuturilor.* Creșterea activității tisulare necesită un aport crescut de substanțe nutritive și, în consecință, un flux sangvin mai mare decât în condiții de repaus – de 20-30 de ori mai mare decât valoarea de repaus. Totuși, în mod normal, debitul cardiac nu poate crește mai mult de 4-7 ori față de valorile de repaus. Prin urmare, fluxul sangvin nu poate fi crescut în tot organismul atunci când un singur țesut necesită un aport sangvin crescut. În schimb, microvascularizația fiecărui țesut monitorizează în mod continuu nevoile tisulare, cum ar fi disponibilitatea oxigenului și a altor substanțe nutritive, precum și

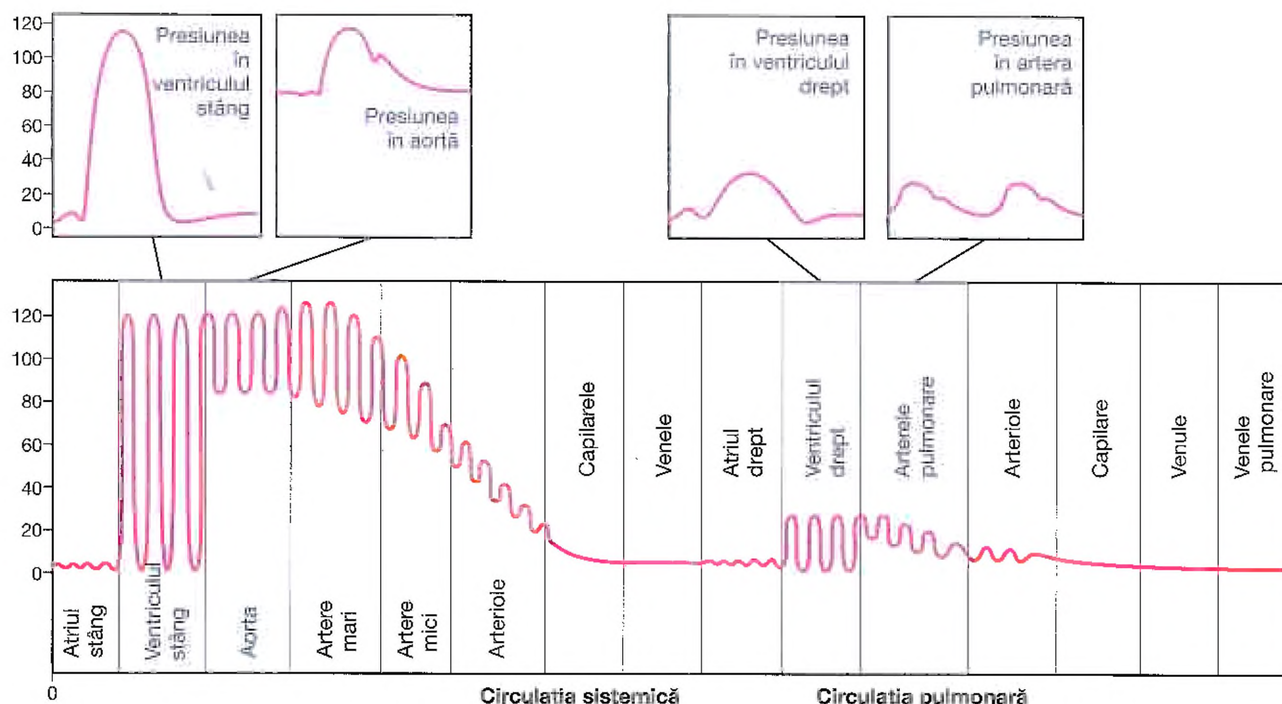


Figura 14-2. Presiunile normale ale sângelui în diferitele sectoare ale sistemului circulator când subiectul se află în poziție orizontală.

acumularea dioxidului de carbon și a altor produși tisulari reziduali. Microvascularizația, la rândul său, acționează direct asupra vaselor sangvine locale, prin dilatarea sau constricția acestora, pentru a controla exact fluxul sangvin local în funcție de nivelul activității tisulare. De asemenea, controlul nervos al circulației exercitat prin intermediul sistemul nervos central și al hormonilor constituie un factor adjuvant în reglarea fluxului sangvin tisular.

2. *Debitul cardiac este suma tuturor fluxurilor tisulare locale.* După ce sângele circulă prin țesuturi, se reîntoarce imediat la cord pe calea venelor. Inima răspunde automat acestui influx crescut de sânge prin pomparea lui promptă din nou în artere. Astfel, inima funcționează asemenea unui mecanism automat, răspunzând solicitărilor tisulare. Totuși, inima necesită deseori un ajutor suplimentar, oferit de semnale nervoase speciale, care o ajută să pompeze cantitățile de sânge corespunzătoare nevoilor.

3. *În general, controlul presiunii arteriale se face independent de controlul fluxului sangvin local sau al debitului cardiac.* Sistemul circulator este prevăzut cu un mecanism complex de control al presiunii arteriale. Spre exemplu, dacă presiunea scade semnificativ sub nivelul normal de 100 mmHg, în decurs de câteva secunde se produc reflexe nervoase care declanșează o serie de modificări circulatorii având ca scop creșterea presiunii la nivel normal. Impulsurile nervoase determină mai ales (a) creșterea forței de pompă a inimii, (b) constricția marilor rezervoare venoase, crescând cantitatea de sânge care ajunge la inimă și (c) constricția generalizată a majorității arteriolelor din organism, astfel încât o cantitate mare de sânge se acumulează în arterele mari și crește astfel presiunea arterială. Ulterior, pe perioade îndelungate, de ordinul orelor sau zilelor, rinichii joacă un rol adițional important în controlul presiunii, atât prin secreția de hormoni ce controlează presiunea, cât și prin reglarea volumului de sânge.

Pe scurt, necesitățile fiecărui țesut în parte sunt asigurate în mod specific de circulația sangvină. În cele ce urmează în cadrul acestui capitol, vor fi discutate detaliile de bază referitoare la coordonarea fluxului sangvin tisular și la controlul debitului cardiac și al presiunii arteriale.

INTERRELAȚIILE ÎNTRE PRESIUNE, FLUX ȘI REZISTENȚĂ

Fluxul sangvin într-un vas de sânge este determinat de doi factori: (1) *diferența de presiune* între cele două capete ale vasului, numită și "gradient de presiune" de-a lungul vasului, ce împinge sângele prin vas și (2) forța care se opune fluxului sangvin, numită și *rezistență vasculară.* **Figura 14-3** ilustrează aceste relații într-un segment vascular localizat în orice zonă a sistemului circulator.

P_1 reprezintă presiunea sângelui la originea vasului; la capătul opus, presiunea este P_2. Rezistența apare ca urmare a fricțiunilor între fluxul de sânge și endoteliul vascular, de-a lungul întregii suprafețe interioare a vasului. Fluxul prin vas poate fi calculat cu ajutorul formulei de mai jos, numită *legea lui Ohm*:

$$F = \frac{\Delta P}{R}$$

unde *F* reprezintă fluxul de sânge, ΔP reprezintă diferența de presiune (P_1 - P_2) între cele două capete ale vasului, iar *R* reprezintă rezistența. Această formulă afirmă că fluxul

sangvin este direct proporțional cu diferența de presiune, și invers proporțional cu rezistența.

Trebuie remarcat faptul că rata fluxului este determinată de *diferența* de presiune între extremitățile vasului, nu de presiunea absolută din vas. De exemplu, dacă presiunea la ambele capete ale vasului este 100 mmHg, și nu există nicio diferență de presiune între cele două extremități vasculare, nu se va forma un flux, în ciuda prezenței unei presiuni de 100 mmHg.

Legea lui Ohm, prezentată în formula de mai sus, exprimă cea mai importantă dintre relațiile pe care cititorul trebuie să le înțeleagă pentru a desluși noțiunile de hemodinamică. Având în vedere importanța formulei, cititorul trebuie să se familiarizeze și cu celelalte variante algebrice ale acesteia:

$$\Delta P = F \cdot R$$

$$R = \frac{\Delta P}{F}$$

FLUXUL SANGVIN

Fluxul sangvin reprezintă cantitatea de sânge care trece printr-un anumit punct al sistemului circulator într-o perioadă dată de timp. În mod obișnuit, fluxul sangvin este exprimat în *mililitri pe minut* sau în *litri pe minut*, însă poate fi exprimat și în mililitri pe secundă sau în oricare altă unitate de măsură pentru flux și timp.

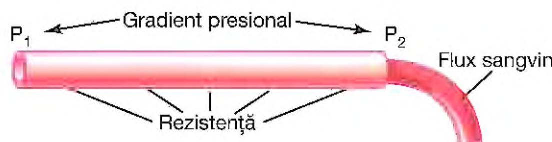


Figura 14-3. Interrelațiile dintre presiune, rezistență și flux sangvin. P_1, presiunea la originea vasului; P_2, presiunea la capătul opus al vasului.

Fluxul sangvin global în întregul sistem circulator al unui adult aflat în repaus este de aproximativ 5000 ml/min. Acesta este denumit *debit cardiac* deoarece reprezintă cantitatea de sânge pompat în aortă de către inimă în fiecare minut.

Metode pentru măsurarea fluxului sangvin. Există diverse dispozitive mecanice și mecanoelectrice care pot fi inserate în serie cu un vas de sânge sau, în anumite situații, pot fi aplicate pe suprafața exterioară a vasului în vederea măsurării fluxului sangvin. Aceste dispozitive sunt numite *fluxmetre*.

Fluxmetrul electromagnetic. Unul dintre dispozitivele de măsurare a fluxului sangvin fără a fi necesară deschiderea vasului este fluxmetrul electromagnetic, ale cărui principii de funcționare sunt ilustrate în **Figura 14-4**. **Figura 14-4A** prezintă generarea forței electromotrice (voltaj electric) într-un fir care este mișcat rapid în direcție perpendiculară într-un câmp magnetic. Acesta este principiul binecunoscut al producerii de energie electrică de către un generator electric. **Figura 14-4B** ilustrează modul în care același principiu se aplică generării forței electromotrice în sângele care traversează un câmp magnetic. În acest caz, vasul de sânge este plasat între polii unui magnet puternic, iar pe cele două laturi ale vasului se plasează electrozi, perpendicular pe liniile de forță magnetică. Când sângele circulă prin vas, între cei doi electrozi apare un voltaj electric proporțional cu rata fluxului de sânge, iar acest voltaj este înregistrat cu un voltmetru adecvat sau cu un aparat de înregistrare electronică. **Figura 14-4C** prezintă un "transductor" care se plasează pe un vas sangvin de calibru mare în scopul înregistrării fluxului sangvin. Transductorul conține atât magnetul puternic, cât și electrozii.

Un avantaj aparte al fluxmetrului electromagnetic este faptul că poate înregistra modificările fluxului în mai puțin de 1/100 secunde și permite astfel înregistrarea exactă a variațiilor pulsatile și a fluxului stabil.

Fluxmetrul Doppler ultrasonic. Un alt tip de fluxmetru care poate fi aplicat pe suprafața exterioară a vasului și care

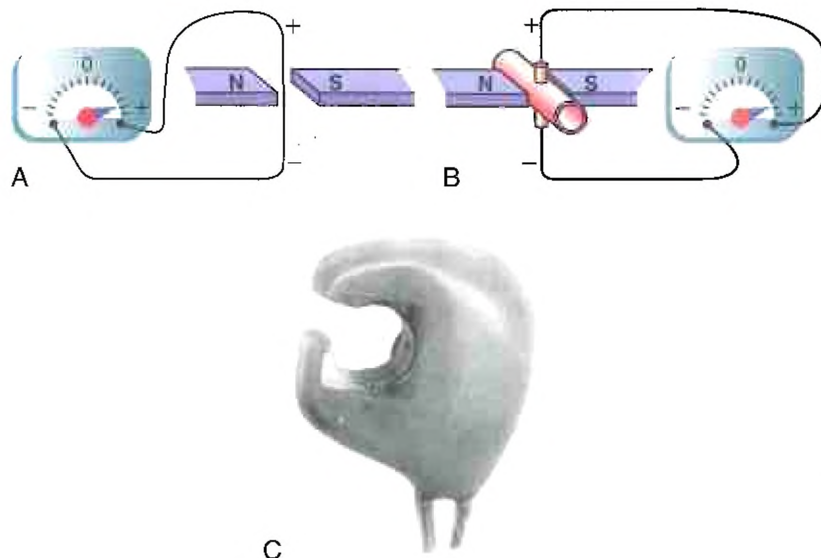


Figura 14-4. Fluxmetru de tip electromagnetic, indicând generarea unui voltaj electric într-un fir pe măsura deplasării printr-un câmp magnetic (**A**); generarea unui voltaj electric în electrozii plasați pe un vas de sânge când vasul este introdus într-un câmp magnetic puternic și când există flux sangvin prin vasul respectiv (**B**); și un transductor de fluxmetru electromagnetic modern care poate fi implantat în jurul vaselor sangvine timp îndelungat (**C**). N și S reprezintă polii magnetului (nord și sud).

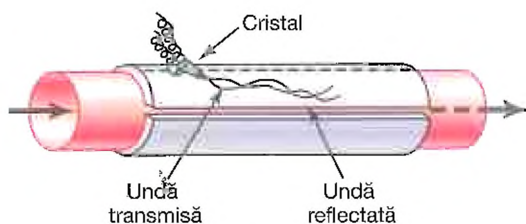


Figura 14-5. Fluxmetru ultrasonic Doppler.

are multe dintre avantajele fluxmetrului electromagnetic este reprezentat de *fluxmetrul ultrasonic Doppler*, prezentat în **Figura 14-5**. Un cristal piezoelectric mic este montat la capătul peretelui dispozitivului. Acest cristal, odată energizat cu ajutorul unui aparat electronic adecvat, emite ultrasunete cu o frecvență de câteva sute de mii de cicluri pe secundă, de-a lungul fluxului sangvin. O parte a sunetului este reflectată de hematiile din sângele circulant. Ultrasunetele reflectate se reintorc de la hematii la cristal. Aceste unde reflectate au frecvență mai mică decât unda emisă de cristal, deoarece hematiile se îndepărtează de cristalul piezoelectric. Acest efect poartă denumirea de *efect Doppler*. (Este același efect pe care îl experimentăm atunci când un tren cu fluierul șuierând se apropie și trece pe lângă o persoană. După ce trenul și sunetul fluierului au depășit persoana, amplitudinea sunetului se reduce brusc comparativ cu momentul în care trenul se apropia de persoana în cauză.)

În cazul fluxmetrului prezentat în **Figura 14-5**, unda ultrasonică de frecvență înaltă este întreruptă intermitent, iar unda reflectată este recepționată de către cristal și amplificată semnificativ de către circuitul electric. O altă parte a aparatului electric măsoară diferența de frecvență dintre unda emisă și unda reflectată și astfel poate determina viteza fluxului sangvin. Cât timp diametrul vasului rămâne constant, modificările fluxului sangvin depind în mod direct de modificările vitezei fluxului.

Asemănător fluxmetrului electromagnetic, fluxmetrul ultrasonic Doppler poate înregistra modificări rapide, pulsatile ale fluxului, precum și continuitatea fluxului.

Curgerea laminară a sângelui prin vase. Când sângele curge într-un ritm constant printr-un vas lung, neted, această curgere se face în *planuri paralele*, fiecare strat de sânge rămânând la distanță egală de peretele vascular. Stratul laminar central se menține în centrul vasului. Acest tip de curgere poartă denumirea de *curgere laminară* sau *în planuri paralele* și reprezintă opusul *curgerii turbulente*, care înseamnă o mișcare a sângelui în toate direcțiile în vas și amestecarea lui continuă în interiorul vasului, așa cum se va discuta în cele ce urmează.

Profilul parabolic al vitezei fluxului sangvin în timpul curgerii laminare. Când se produce o curgere laminară, viteza fluxului în centrul vasului este mult mai mare decât în straturile marginale. Acest fenomen este ilustrat în **Figura 14-6**. În **Figura 14-6A** vasul conține două fluide, cel din partea stângă fiind colorat, iar cel din partea dreaptă transparent, însă la nivelul vasului respectiv nu există un

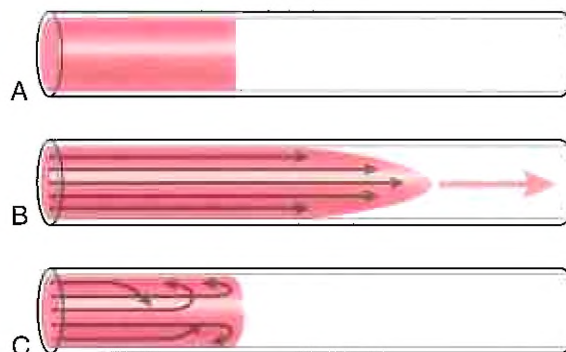


Figura 14-6. A, Două fluide (unul de culoare roșie, celălalt fiind transparent) înaintea declanșării fluxului. **B,** Aceleași fluide la o secundă de la declanșarea fluxului. **C,** Flux turbulent, unele elemente ale fluidului mișcându-se după un tipar dezordonat.

flux. Când fluidele sunt obligate să curgă, între acestea apare o interfață parabolică, după cum se poate observa o secundă mai târziu în **Figura 14-6B**; porțiunea de fluid adiacentă peretelui vasului abia s-a mișcat, porțiunea aflată la distanță mică de perete s-a deplasat puțin, iar porțiunea din centrul vasului s-a deplasat pe o distanță considerabilă. Acest efect se numește "profilul parabolic al vitezei fluxului sangvin".

Cauza profilului parabolic este următoarea: moleculele de fluid aflate în contact cu peretele se mișcă mai greu, din cauza aderenței la peretele vasului. Următorul strat de molecule alunecă peste cel anterior descris, al treilea strat alunecă peste cel de-al doilea, al patrulea strat alunecă peste cel de-al treilea și așa mai departe. Prin urmare, fluidul din centrul vasului se poate deplasa mai repede, întrucât între centrul și peretele vasului există mai multe straturi de molecule care alunecă între ele; astfel, pe măsură ce straturile se apropie de centrul vasului, curgerea lor este din ce în ce mai rapidă comparativ cu straturile marginale.

Curgerea turbulentă a sângelui în anumite situații. Când fluxul sangvin devine prea mare, sau când acesta ocolește un obstacol în interiorul vasului, sau când își schimbă direcția brusc sau străbate o suprafață rugoasă, fluxul sangvin devine *turbulent* sau dezordonat (a se vedea **Figura 14-6C**). Curgerea turbulentă presupune o curgere perpendiculară a sângelui în interiorul și de-a lungul vasului, formând vârtejuri numite *curenți turbionari*. Aceștia se aseamănă vârtejurilor care pot fi observate frecvent pe cursurile de apă repezi în zonele cu obstacole.

Când există curenți turbionari, fluxul sangvin întâmpină o rezistență mai mare la curgere decât în cazul curgerii laminare, deoarece curenții turbionari cresc semnificativ frecarea globală a fluxului în vas.

Tendința turbulentă de curgere crește direct proporțional cu viteza fluxului sangvin, cu diametrul vasului și cu densitatea sângelui și este invers proporțională cu vâscozitatea sângelui, după cum reiese din formula următoare:

$$Re = \frac{v \cdot d \cdot \rho}{\eta}$$

unde *Re* reprezintă *numărul lui Reynolds,* care măsoară tendința de apariție a curgerii turbulente, *v* reprezintă viteza medie a fluxului sangvin (în centimetri/secundă), *d* reprezintă diametrul vasului (în centimetri), ρ reprezintă densitatea, iar η, vâscozitatea (în poise). Vâscozitatea sângelui este în mod normal de aproximativ 1/30 poise, iar densitatea este puțin mai mare de 1. Când numărul lui Reynolds crește peste valori de 200-400, în anumite ramuri ale vaselor sangvine se va produce o curgere turbulentă care va dispărea de-a lungul segmentelor netede ale vaselor. Când numărul lui Reynolds crește peste o valoare de 2000, curgerea turbulentă se va produce inclusiv în vasele drepte, netede.

În condiții normale, în sistemul vascular numărul lui Reynolds crește până la 200-400 chiar în arterele mari; în consecință, există aproape întotdeauna un grad de turbulență a fluxului în anumite ramuri ale acestor vase. În segmentele proximale ale aortei și arterei pulmonare, numărul lui Reynolds poate crește la câteva mii în timpul fazei rapide de ejecție a sângelui din ventricul, fapt care determină apariția unei turbulențe considerabile în segmentele proximale ale aortei și arterei pulmonare, unde există multe condiții favorabile curgerii turbulente: (1) viteza mare a fluxului sangvin, (2) caracterul pulsatil al fluxului, (3) modificarea bruscă a diametrului vascular și (4) diametrul vascular mare. Cu toate acestea, în vasele mici, numărul lui Reynolds nu este aproape niciodată suficient de mare pentru a determina apariția turbulențelor.

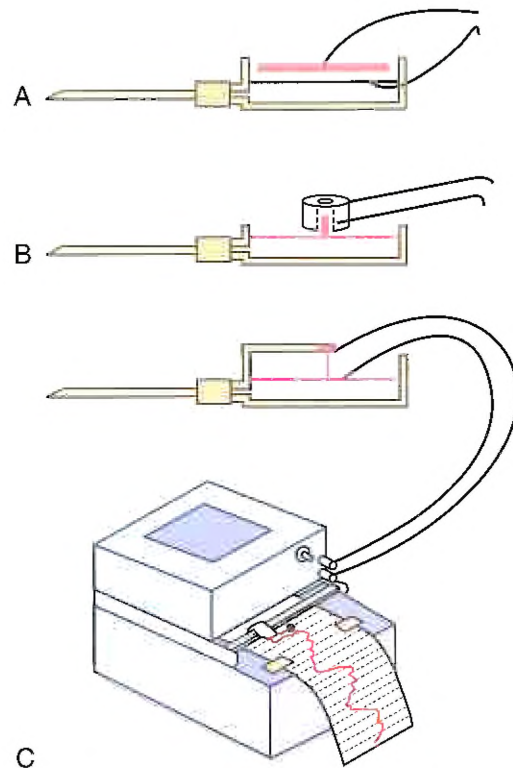


Figura 14-7. Principiile a trei tipuri de transductori folosiți pentru înregistrarea presiunilor sangvine rapid fluctuante (explicate în text).

PRESIUNEA SANGVINĂ

Unități standard pentru exprimarea presiunii. Presiunea sângelui este măsurată aproape întotdeauna în milimetri coloană de mercur (mmHg) deoarece manometrul cu mercur a fost folosit ca metodă standard de măsurare a presiunii încă de la inventarea sa în anul 1846 de către Poiseuille. De fapt, presiunea sângelui reprezintă *forța exercitată de sânge asupra unității de suprafață a peretelui vascular.* Când se afirmă că presiunea vasculară este de 50 mmHg, înseamnă că forța exercitată este suficientă pentru a împinge o coloană de mercur împotriva gravitației până la nivelul de 50 milimetri. Dacă presiunea este de 100 mmHg, va putea împinge coloana de mercur până la nivelul de 100 milimetri.

Ocazional, presiunea se măsoară în *centimetri coloană de apă* (cmH_2O). O presiune de 10 cmH_2O înseamnă o forță suficientă pentru a ridica o coloană de apă împotriva gravitației până la înălțimea de 10 cm. *O presiune de un milimetru coloană de mercur echivalează cu o presiune de 1,36 centimetri coloană de apă* deoarece greutatea specifică a mercurului este de 13,6 ori mai mare decât cea a apei, iar un centimetru este de 10 ori mai mare decât un milimetru.

Metode precise de măsurare a presiunii sangvine. Mercurul din manometrul cu mercur are o inerție atât de mare încât nu poate urca sau coborî foarte repede. Din acest motiv, manometrul cu mercur, deși adecvat pentru înregistrarea presiunilor stabile, nu poate determina modificările presionale care apar mai repede de circa un ciclu la 2-3 secunde. Când se dorește înregistrarea presiunilor rapid fluctuante, este necesar alt tip de dispozitiv. **Figura 14-7** ilustrează principiile de bază pentru trei *transductori* electronici de presiune folosiți în mod uzual pentru transformarea presiunii sângelui și/sau a variațiilor presionale rapide în impulsuri electrice și înregistrarea ulterioară a impulsurilor electrice folosind un dispozitiv electric cu viteză mare. Fiecare dintre transductori conține o membrană metalică foarte subțire și bine întinsă, care constituie un perete al camerei cu lichid. Camera cu lichid este la rândul său legată printr-un ac sau printr-un cateter la vasul de sânge a cărui presiune urmează a fi măsurată. Când presiunea este crescută, membrana proemină ușor, iar când presiunea este scăzută, aceasta revine la poziția de repaus.

În **Figura 14-7A**, o placă simplă metalică este amplasată la câteva sutimi de centimetru deasupra membranei. Când membrana proemină, aceasta se apropie de placă, producând creșterea *capacitanței electrice* dintre cele două, iar modificarea capacitanței poate fi înregistrată cu ajutorul unui sistem electronic adecvat.

În **Figura 14-7B**, o mică bară din fier este poziționată imediat deasupra membranei, putând fi ridicată în centrul unei bobine electrice. Deplasarea barei de fier în interiorul bobinei determină creșterea *inductanței* bobinei și acest lucru se poate de asemenea înregistra electronic.

În cele din urmă, în **Figura 14-7C**, un fir cu rezistență foarte subțire, întins, este conectat la membrană. Când firul este întins mult, rezistența sa crește; când este întins mai

puțin, rezistența scade. Aceste variații pot fi la rândul lor înregistrate cu ajutorul unui sistem electronic.

Semnalele electrice sunt transmise de la nivelul transductorului la un amplificator și apoi la un dispozitiv de înregistrare adecvat. Folosind aceste sisteme de înregistrare cu înaltă acuratețe s-au putut înregistra variații presionale de până la 500 de cicluri pe secundă. În mod curent se folosesc dispozitive capabile să înregistreze variații presionale care apar cu o rapiditate de 20-100 cicluri pe secundă, cum ar fi înregistrarea pe hârtie prezentată în **Figura 14-8C**.

REZISTENȚA LA FLUXUL DE SÂNGE

Unități de măsură ale rezistenței. Rezistența reprezintă forța care se opune curgerii sângelui printr-un vas, însă aceasta nu poate fi determinată prin metode directe. În schimb, rezistența se poate calcula utilizând măsurătorile fluxului sangvin și ale diferenței presionale între două puncte ale vasului. Dacă diferența de presiune dintre cele două puncte este de 1 mmHg și dacă fluxul este de 1 ml/sec, se poate spune că rezistența este egală cu o *unitate de rezistență periferică*, abreviată *URP*.

Exprimarea rezistenței în unități CGS. Ocazional, pentru exprimarea rezistenței se folosește o unitate fizică de bază numită și unitate CGS (centimetri, grame, secunde). Această unitate este dyne sec/cm^5. Rezistența exprimată în aceste unități se poate calcula folosind următoarea formulă:

$$R\left(\text{in } \frac{\text{dyne sec}}{\text{cm}^5}\right) = \frac{1333 \times \text{mmHg}}{\text{ml/sec}}$$

Rezistența vasculară periferică totală și rezistența vasculară pulmonară totală. Rata fluxului sangvin în sistemul circulator este egală cu rata de contracție cardiacă – altfel spus, este egală cu debitul cardiac. La adult, aceasta este de aproximativ 100 ml/sec. Diferența de presiune între arterele sistemice și venele sistemice este de aproximativ 100 mmHg. Așadar, rezistența întregului sistem circulator, numită *rezistență periferică totală*, este de aproximativ 100/100 sau 1 URP.

În condițiile în care s-ar produce constricția puternică a tuturor vaselor de sânge din organism, rezistența periferică totală ar putea crește până la 4 URP. În mod contrar, când vasele de sânge s-ar dilata foarte mult, rezistența ar putea scădea până la valoarea de 0,2 URP.

În sistemul pulmonar, presiunea medie în artera pulmonară este de 16 mmHg, iar presiunea medie în atriul stâng este de 2 mmHg, rezultând o diferență presională netă de 14 mmHg. Prin urmare, când debitul cardiac are valoarea normală de 100 ml/sec, *rezistența vasculară pulmonară totală* ajunge la aproximativ 0,14 URP (aproximativ a șaptea parte din rezistența în circulația sistemică).

"Conductanța" sângelui în vas și relația inversă cu rezistența. Conductanța reprezintă o măsură a fluxului

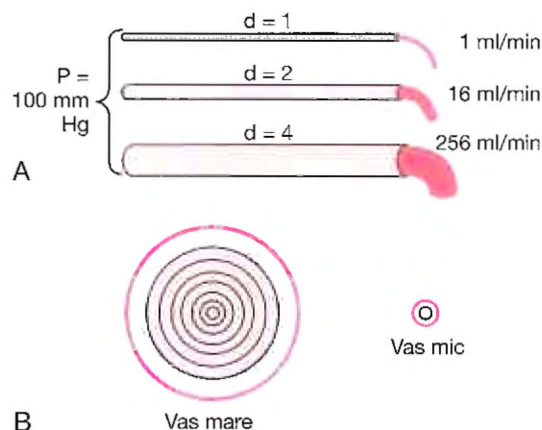


Figura 14-8. A, Demonstrarea efectului diametrului vascular asupra fluxului sangvin. **B,** Inele concentrice de sânge care curg cu viteze diferite; pe măsura îndepărtării de peretele vascular, viteza fluxului devine mai mare. d, diametru; P, diferența de presiune între cele două capete ale vaselor.

sangvin într-un vas pentru o diferență de presiune dată. Aceasta este în general exprimată în mililitri pe secundă pe milimetru coloană de mercur, însă poate fi exprimată și în litri pe secundă pe milimetru coloană de mercur, sau în oricare altă unitate de măsură pentru flux raportat la presiunea sângelui.

Este evident - conductanța este egală cu inversul rezistenței, conform ecuației următoare:

$$\text{Conductanță} = \frac{1}{\text{Rezistență}}$$

Variațiile mici ale diametrului vascular pot produce variații semnificative ale conductanței. Variații mici ale diametrului vascular pot determina variații semnificative ale capacității vasului de a conduce sângele când fluxul de sânge este laminar. Acest fapt este demonstrat de experimentul ilustrat în **Figura 14-8A**, care prezintă trei vase cu diametre relative de 1, 2 și 4, dar cu aceeași diferență presională de 100 mmHg între cele două capete ale vasului. Deși diametrele acestor vase cresc de numai patru ori, fluxurile corespunzătoare au valori de 1, 16 și respectiv 256 ml/min, ceea ce reprezintă o creștere a fluxului de 256 de ori. Astfel, conductanța vasului crește proporțional cu *diametrul la puterea a patra*, conform ecuației următoare:

$$\text{Conductanță} \propto \text{Diametru}^4$$

Legea lui Poiseuille. Cauza acestei creșteri marcate a conductanței ca urmare a creșterii diametrului poate fi explicată cu ajutorul **Figurii 14-8B**, în care sunt prezentate secțiuni transversale într-un vas mare și într-un vas mic. Inelele concentrice din interiorul vaselor indică o viteză diferită a fluxului la nivelul fiecărui inel comparativ cu inelele adiacente din cauza curgerii *laminare*, care a fost discutată anterior în acest capitol. Altfel spus, sângele din inelul aflat în contact cu peretele vasului curge lent din cauza aderenței la endoteliul vascular. Următorul inel de sânge, aflat spre

centrul vasului, alunecă peste primul inel și, prin urmare, curgerea sângelui este mai rapidă. Inelele următoare – al treilea, al patrulea, al cincilea și al șaselea – curg cu viteze progresiv mai mari. Astfel, sângele aflat în apropierea peretelui vascular curge extrem de lent, în timp ce sângele din centrul vasului curge extrem de rapid.

În vasul cu lumen mic, practic tot sângele se află în apropierea peretelui vascular, astfel încât curentul central de sânge cu viteză extrem de mare practic nu există. Prin integrarea vitezelor tuturor inelelor concentrice de sânge circulant și înmulțirea cu ariile inelelor, reiese următoarea formulă, cunoscută ca *legea lui Poiseuille*:

$$F \rightarrow \frac{\pi \Delta P r^4}{8 \eta l}$$

unde F reprezintă rata fluxului sangvin, ΔP reprezintă diferența de presiune dintre capetele vasului, r reprezintă raza vasului, l reprezintă lungimea vasului, iar η reprezintă vâscozitatea sângelui.

În mod particular, în această ecuație trebuie remarcat faptul că rata fluxului sangvin este direct proporțională cu *raza vasului la puterea a patra*, demonstrând încă o dată că, dintre toți factorii, diametrul unui vas sangvin (care este egal cu dublul razei) joacă de departe cel mai important rol în determinarea ratei fluxului sangvin printr-un vas.

Importanța diametrului vascular conform "legii puterii a patra" în determinarea rezistenței arteriolare. În cadrul circulației sistemice, aproximativ două treimi din rezistența sistemică totală la fluxul sangvin este reprezentată de rezistența arteriolară din arteriolele mici. Diametrele interne ale arteriolelor variază între 4 și 25 de microni. Totuși, pereții lor puternici permit modificarea semnificativă a diametrelor interne, chiar de până la patru ori. Conform legii puterii a patra, discutată anterior și care stabilește legătura dintre fluidul sangvin și diametrul vascular, reiese clar că o creștere de patru ori a diametrului vascular poate induce o creștere de 256 de ori a fluxului. Astfel, această lege a puterii a patra permite arteriolelor, care răspund cu modificări mici ale diametrului la impulsurile nervoase și la semnalele chimice tisulare locale, fie să oprească aproape complet fluxul sangvin tisular, fie, în extrema opusă, să determine o creștere marcată a fluxului. Într-adevăr, între limitele de constricție arteriolară maximă și dilatație arteriolară maximă, valorile fluxului sangvin în regiuni tisulare separate pot crește de până la 100 de ori.

Rezistența la fluxul sangvin prin circuitele vasculare în serie și în paralel. Sângele pompat de inimă curge din sectorul de presiune crescută (adică aorta) spre sectorul de presiune redusă (adică vena cavă), parcurgând mulți kilometri de vase sangvine legate în serie și în paralel. Arterele, arteriolele, capilarele, venulele și venele sunt aranjate în serie. Când vasele sangvine sunt aranjate în serie, fluxul prin fiecare vas este același, iar rezistența totală la fluxul sangvin (R_{total}) este egală cu suma rezistențelor tuturor vaselor:

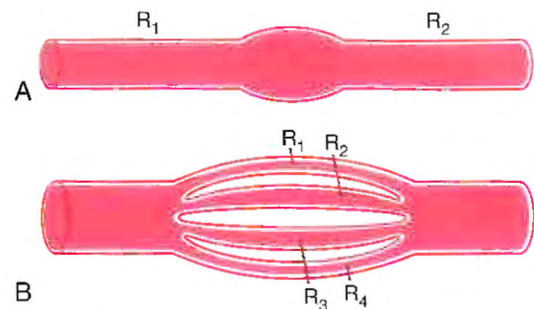


Figura 14-9. Rezistențe vasculare *(R)*: **A**, în serie și **B**, în paralel.

$$R_{total} = R_1 + R_2 + R_3 + R_4 \ldots$$

Rezistența vasculară periferică totală este așadar egală cu suma rezistențelor arterelor, arteriolelor, capilarelor, venulelor și venelor. În exemplul din **Figura 14-9A**, rezistența vasculară totală este egală cu suma dintre R_1 și R_2.

Vasele de sânge se ramifică extensiv pentru a forma circuite paralele care furnizează sânge multor organe și țesuturi ale organismului. Această dispunere în paralel permite fiecărui țesut să își regleze propriul flux sangvin, în mare măsură independent de fluxul sangvin al altor țesuturi.

Pentru vasele de sânge dispuse în paralel (**Figura 14-10B**), rezistența totală la fluxul sangvin este exprimată astfel:

$$\frac{1}{R_{total}} = \frac{1}{R_1} + \frac{1}{R_2} + \frac{1}{R_3} + \frac{1}{R_4} \cdots$$

Este evident faptul că la un anumit gradient presional, prin acest sistem paralel vor curge cantități de sânge mult mai mari decât prin oricare dintre vasele sangvine individuale. Prin urmare, rezistența totală este mult mai mică decât rezistența unui singur vas de sânge. Fluxul prin fiecare dintre vasele paralele din **Figura 14-9B** este determinat de gradientul presional și de rezistența proprie, nicidecum de rezistența celorlalte vase paralele. Cu toate acestea, creșterea rezistenței oricăruia dintre vasele sangvine produce creșterea rezistenței vasculare totale.

Poate părea paradoxal faptul că adăugarea mai multor vase de sânge într-un circuit reduce rezistența vasculară totală. Totuși, un număr mai mare de vase sangvine paralele ușurează fluxul sângelui prin circuit deoarece fiecare vas paralel asigură o cale sau o *conductanță* suplimentară fluxului sangvin. Conductanța totală (C_{total}) a fluxului sangvin este egală cu suma conductanțelor tuturor căilor paralele:

$$C_{total} = C_1 + C_2 + C_3 + C_4 \ldots$$

De exemplu, circulația cerebrală, renală, musculară, a tractului gastrointestinal, a tegumentului și cea coronariană sunt dispuse în paralel și fiecare țesut contribuie la conductanța globală a circulației sistemice. Fluxul sangvin al fiecărui țesut reprezintă o fracțiune din fluxul sangvin total (debitul cardiac) și este determinat de rezistența (inversul conductanței) la fluxul sangvin prin țesutul respectiv, precum și de gradientul presional. Prin urmare, amputarea unui membru sau ablația chirurgicală a unui rinichi îndepărtează

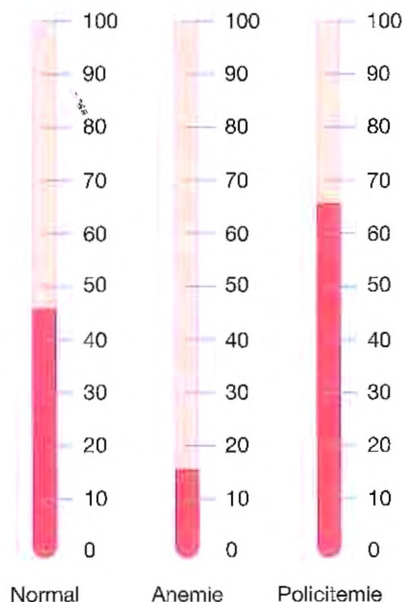


Figura 14-10. Valoarea hematocritului în cazul unui subiect sănătos (normal) și în cazul unor pacienți cu anemie, respectiv policitemie. Numerele reprezintă procentul hematiilor din sânge.

și un circuit paralel și reduce astfel conductanța vasculară totală și fluxul sangvin total (adică debitul cardiac), în timp ce rezistența vasculară periferică totală crește.

Efectul hematocritului și al vâscozității sângelui asupra rezistenței vasculare și asupra fluxului sangvin

Trebuie remarcat faptul că vâscozitatea sângelui este un alt factor important în ecuația lui Poiseuille. Cu cât este mai mare vâscozitatea, cu atât devine mai redus fluxul prin vas dacă toți ceilalți factori sunt constanți. Mai mult, *vâscozitatea sângelui normal este de aproape trei ori mai mare decât vâscozitatea apei.*

De ce este sângele atât de vâscos? În principal din cauza numărului mare de hematii suspendate în sânge, fiecare dintre ele exercitând frecare cu celulele adiacente sau cu pereții vasului de sânge.

Hematocritul – proporția din sânge reprezentată de eritrocite. Dacă o persoană are hematocritul 40, înseamnă că 40% din volumul sangvin este reprezentat de eritrocite, restul fiind plasmă. Hematocritul are în medie valoarea de aproximativ 42 la bărbați și aproximativ 38 la femei. Aceste valori sunt extrem de variabile și depind de prezența sau absența anemiei, de gradul activităților fizice, precum și de altitudinea la care trăiește persoana respectivă. Aceste variații ale hematocritului sunt discutate în relație cu hematiile și rolul lor în transportul oxigenului în cadrul Capitolului 33.

Hematocritul se determină prin centrifugarea sângelui într-un tub calibrat, după cum se poate observa în **Figura 14-10**. Calibrarea permite citirea directă a procentului de celule.

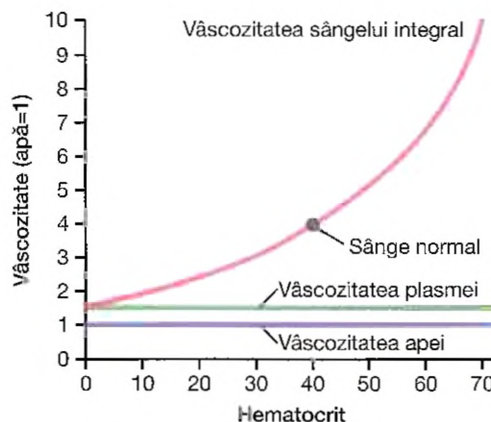


Figura 14-11. Efectul hematocritului asupra vâscozității sângelui (vâscozitatea apei = 1).

Creșterea hematocritului determină creșterea marcată a vâscozității sângelui. Vâscozitatea sângelui crește semnificativ odată cu creșterea hematocritului, după cum reiese din **Figura 14-11**. Vâscozitatea sângelui integral în condițiile unui hematocrit normal este de aproximativ 3-4, ceea ce înseamnă că pentru a împinge sângele integral este nevoie de o forță de trei-patru ori mai mare decât pentru a împinge apa prin același vas de sânge. Când hematocritul crește la valori de 60-70, situație frecvent întâlnită în *policitemie*, vâscozitatea sângelui poate deveni de 10 ori mai mare decât vâscozitatea apei, iar curgerea lui prin vase este îngreunată semnificativ.

Alți factori care afectează vâscozitatea sângelui sunt concentrația proteinelor plasmatice și tipurile de proteine din plasmă, dar efectele acestora sunt mult mai reduse comparativ cu efectul produs de hematocrit, astfel încât în majoritatea studiilor hemodinamice nu sunt considerate semnificative. Vâscozitatea plasmei este de aproximativ 1,5 ori mai mare decât vâscozitatea apei.

EFECTELE PRESIUNII ARTERIALE ASUPRA REZISTENȚEI VASCULARE ȘI ASUPRA FLUXULUI SANGVIN TISULAR

"Autoreglarea" atenuează efectul presiunii arteriale asupra fluxului sangvin tisular. Din discuția de până acum ne-am putea aștepta ca la o creștere a presiunii arteriale să apară o creștere proporțională a fluxului sangvin în diferitele țesuturi ale organismului. Totuși, efectul presiunii asupra fluxului sangvin depășește așteptările, după cum reiese din **Figura 14-12**. Motivul este reprezentat de faptul că o creștere a presiunii arteriale nu produce doar creșterea forței care propulsează sângele prin vase, ci inițiază și creșterea compensatorie a rezistenței vasculare în câteva secunde, prin activarea mecanismelor locale de control prezentate în Capitolul 17. În schimb, reducerea presiunii arteriale determină scăderea promptă a rezistenței vasculare în majoritatea țesuturilor, cu păstrarea relativ constantă a ratei fluxului sangvin. Capacitatea fiecărui țesut de a-și ajusta rezistența vasculară și de a menține un flux sangvin normal

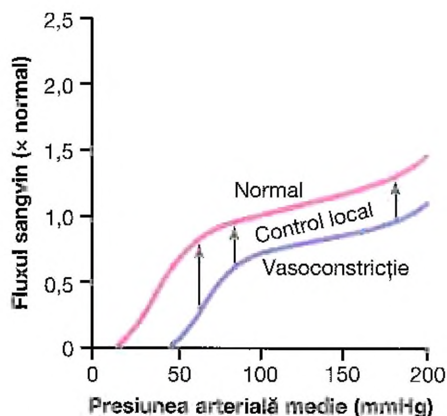


Figura 14-12. Efectul modificărilor presiunii arteriale într-un interval de câteva minute asupra fluxului sangvin dintr-un țesut cum este mușchiul scheletic. Trebuie remarcat faptul că pentru valorile presionale cuprinse între 50 și 175 mmHg, fluxul sangvin este "autoreglat". Linia albastră indică efectul stimulării nervoase simpatice sau al vasoconstricției indusă de hormoni precum noradrenalina, angiotensina II, vasopresina sau endotelina. Fluxul sangvin tisular scăzut este rareori menținut pentru mai mult de câteva ore din cauza activării mecanismelor locale de autoreglare care vor readuce fluxul sangvin către normal.

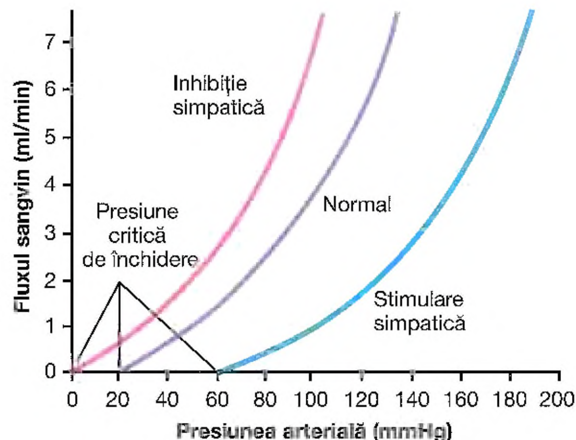


Figura 14-13. Efectul presiunii arteriale asupra fluxului sangvin într-un vas de sânge *pasiv* cu diferite grade de tonus vascular cauzat de creșterea sau reducerea stimulării simpatice asupra vasului.

în timpul modificărilor presiunii arteriale între 70 și 175 mmHg poartă denumirea de *autoreglare a fluxului sangvin*.

Din **Figura 14-12** reiese că modificările fluxului sangvin pot fi determinate de o stimulare simpatică puternică prin *constricție* vasculară. De asemenea, hormonii vasoconstrictori, cum sunt *noradrenalina, angiotensina II, vasopresina* sau *endotelina* pot reduce fluxul sangvin, chiar și tranzitor.

Variațiile fluxului sangvin durează rareori mai mult de câteva ore în majoritatea țesuturilor, chiar și atunci când există în mod susținut creșteri ale presiunii arteriale sau niveluri ridicate ale hormonilor vasoconstrictori. Fluxul sangvin se menține relativ constant deoarece mecanismele de autoreglare caracteristice fiecărui țesut contracarează efectele majorității substanțelor vasoconstrictoare în scopul obținerii unui flux sangvin corespunzător nevoilor tisulare.

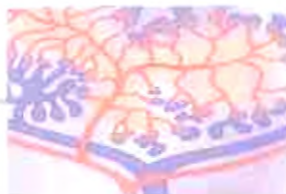
Relația dintre presiune și flux în paturile vasculare pasive. În vasele sangvine izolate sau în țesuturile în care nu există mecanisme de autoreglare, modificările presiunii arteriale pot exercita efecte semnificative asupra fluxului sangvin. De fapt, efectul presiunii asupra fluxului sangvin poate fi mult mai mare decât cel prezis de ecuația lui Poiseuille, așa cum reiese din traiectul ascendent al curbelor din **Figura 14-13**. Motivul este reprezentat de faptul că o creștere a presiunii arteriale nu produce doar creșterea forței care propulsează sângele prin vase, ci destinde simultan vasele elastice, determinând *scăderea* rezistenței vasculare. În schimb, scăderea presiunii în vasele sangvine pasive determină creșterea rezistenței vasculare, pe măsură ce vasele elastice se colabează progresiv ca urmare a reducerii presiunii de distensie. Atunci când presiunea scade sub o valoare critică, denumită *presiune critică de închidere*, fluxul sangvin încetează, vasele fiind complet colabate.

Stimularea simpatică și alți agenți vasoconstrictori pot altera relația pasivă presiune-flux ilustrată în **Figura 14-13**. Astfel, *inhibarea* activității simpatice provoacă *dilatarea accentuată* a vaselor și poate crește fluxul sangvin de două ori sau mai mult. În mod contrar, stimularea simpatică foarte puternică determină *constricția* vasculară, uneori atât de marcată, încât fluxul sangvin poate scădea până la zero timp de câteva secunde, în ciuda presiunii arteriale crescute.

În realitate există câteva tulburări fiziologice în care la nivelul țesuturilor se manifestă relația pasivă presiune-flux ilustrată în **Figura 14-13**. Chiar și în țesuturile în care fluxul sangvin nu este autoreglat efectiv în timpul modificărilor acute ale presiunii arteriale, reglarea fluxului sangvin se face corespunzător nevoilor tisulare atunci când modificările presionale sunt susținute, așa cum este discutat în Capitolul 17.

Bibliografie

A se consulta bibliografia de la Capitolul 15.



Distensibilitatea vasculară și funcțiile sistemelor arterial și venos

DISTENSIBILITATEA VASCULARĂ

O caracteristică importantă a sistemului vascular constă în faptul că toate vasele de sânge sunt *distensibile*. Caracterul distensibil al arterelor le permite să transfere activitatea pulsatilă a inimii și să diminue pulsațiile presiunii cu echilibrarea pulsurilor presionale. Această caracteristică asigură un flux sangvin continuu și fără turbulențe prin cele mai mici vase sangvine din țesuturi.

Venele sunt de departe cele mai distensibile dintre structurile vasculare. Chiar și o creștere ușoară a presiunii venoase determină stocarea în vene a unei cantități suplimentare de 0,5-1 litru de sânge. Așadar, venele *îndeplinesc un rol de rezervor* și stochează cantități suplimentare mari de sânge care pot fi repuse în circulație oricând și oriunde este necesar.

Unități de măsură ale distensibilității vasculare. Distensibilitatea vasculară se exprimă în mod normal prin raportarea creșterii în volum la fiecare milimetru coloană de mercur creștere presională, conform formulei următoare:

$$\text{Distensibilitate vasculară} = \frac{\text{Creștere volumetrică}}{\text{Creștere presională} \times \text{Volum inițial}}$$

Altfel spus, dacă 1 mmHg determină ca un vas sangvin care inițial avea 10 mililitri de sânge să-și crească volumul cu 1 mililitru, distensibilitea ar fi de 0,1 per mmHg sau de 10% per mmHg.

Venele sunt mult mai distensibile decât arterele. Pereții arteriali sunt mai groși și mult mai puternici decât cei venoși. Ca urmare, venele sunt în medie de aproximativ opt ori mai distensibile decât arterele. Cu alte cuvinte, o anumită creștere a presiunii determină o creștere de aproape opt ori mai mare a volumului de sânge dintr-o venă comparativ cu o arteră cu calibru asemănător.

Distensibilitățile venelor din circulația pulmonară sunt similare celor din circulația sistemică. Totuși, arterele pulmonare funcționează în mod normal la presiuni de aproximativ șase ori mai mici decât cele din circuitul arterial sistemic, iar distensibilitățile lor sunt corespunzător crescute, fiind de aproximativ șase ori mai mari decât distensibilitatea arterelor sistemice.

COMPLIANȚA VASCULARĂ (SAU CAPACITANȚA VASCULARĂ)

În studiile de hemodinamică este mai importantă cunoașterea *cantității totale de sânge* care poate fi stocată într-un anumit sector circulator pentru fiecare milimetru coloană de mercur creștere presională, decât cunoașterea distensibilității fiecărui vas în parte. Această valoare este denumită *complianța* sau *capacitanța* patului vascular respectiv; altfel spus:

$$\text{Complianță vasculară} = \frac{\text{Creștere volumetrică}}{\text{Creștere presională}}$$

Complianța și distensibilitatea sunt diferite una de cealaltă. Un vas foarte distensibil și cu un volum mic poate avea o complianță mult mai redusă comparativ cu un vas mult mai puțin distensibil si cu un volum mare, deoarece *complianța este egală cu produsul dintre distensibilitate și volum.*

Complianța unei vene sistemice este de aproximativ 24 de ori mai mare decât complianța arterei corespunzătoare, deoarece este de aproximativ 8 ori mai distensibilă și are un volum de aproximativ 3 ori mai mare (8 × 3 = 24).

CURBELE VOLUM-PRESIUNE ALE CIRCULAȚIILOR ARTERIALĂ ȘI VENOASĂ

O metodă convenabilă pentru a exprima relația dintre presiune și volum într-un vas sau într-un sector al circulației constă în utilizarea *curbei volum-presiune*. Curbele continue de culoare roșie și albastră din **Figura 15-1** reprezintă curbele volum-presiune normale pentru circulația sistemică arterială și respectiv pentru circulația sistemică venoasă, indicând faptul că în condițiile în care sistemul arterial al unui adult obișnuit (incluzând toate arterele mari, arterele mici și arteriolele) conține aproximativ 700 mililitri de sânge, presiunea arterială medie este de 100 mmHg, dar când acesta conține doar 400 mililitri de sânge, presiunea scade la valoarea zero.

În sistemul venos sistemic volumul sangvin normal are valori cuprinse între 2000 și 3500 mililitri; pentru a modifica presiunea venoasă cu doar 3-5 mmHg este necesară o

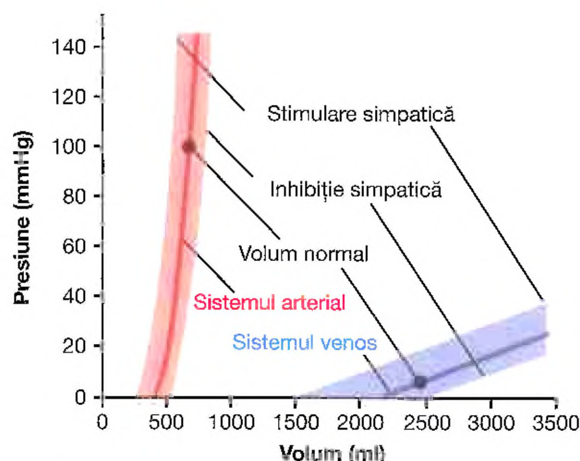


Figura 15-1. Curbele volum-presiune în circulațiile sistemice arterială și venoasă, indicând efectele stimulării sau inhibării simpatice asupra sistemului circulator.

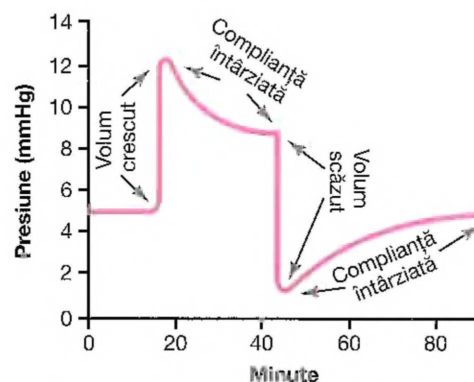


Figura 15-2. Efectul asupra presiunii intravasculare produs de injectarea unui volum de sânge într-un segment venos urmat de îndepărtarea ulterioară a excesului de sânge, ilustrând principiul complianței întârziate.

modificare de câteva sute de mililitri a acestui volum. Acest fapt explică de ce este posibilă transfuzia unei jumătăți de litru de sânge unei persoane sănătoase timp de câteva minute fără a produce alterarea semnificativă a funcției circulatorii.

Efectul stimulării simpatice sau al inhibiției simpatice asupra relațiilor volum-presiune în sistemele arterial și venos. În **Figura 15-1** sunt reprezentate efectele exercitate de stimularea sau inhibarea nervilor simpatici vasculari asupra curbelor volum-presiune. Este evident faptul că o creștere a tonusului musculaturii netede vasculare produsă de creșterea stimulării simpatice va determina creșterea presiunii pentru fiecare volum din artere sau vene, în timp ce inhibiția simpatică reduce presiunea pentru fiecare volum. Controlul vascular prin intermediul inervației simpatice este un mijloc important pentru diminuarea dimensiunilor unui segment al circulației, redistribuind astfel sângele către alte teritorii. De exemplu, o creștere a tonusului vascular la nivelul întregii circulații sistemice poate determina întoarcerea spre inimă a unor volume mari de sânge, ceea ce reprezintă una dintre principalele modalități prin care organismul crește rapid contractilitatea cardiacă.

Controlul simpatic al capacitanței vasculare este deosebit de important în timpul unei hemoragii. Creșterea tonusului simpatic, mai ales la nivelul venelor, reduce dimensiunile vasculare suficient de mult pentru a asigura desfășurarea relativ normală a circulației, în ciuda pierderii unei cantități de până la 25% din volumul sangvin total.

Complianța întârziată a vaselor (relația stres-relaxare)

Noțiunea de "complianță întârziată" definește faptul că un vas expus unui volum crescut răspunde inițial printr-o creștere marcată a presiunii, dar alungirea progresivă a musculaturii netede vasculare permite ulterior presiunii să revină la normal în decurs de câteva minute sau câteva ore. Acest efect este ilustrat în **Figura 15-2.** În această figură este înregistrată presiunea într-un mic segment venos, obstruat la ambele capete. Se injectează brusc un volum suplimentar de sânge până când presiunea crește de la 5 mmHg la 12 mmHg. Deși nu se extrage deloc sânge după injectare, presiunea începe să scadă imediat și ajunge la aproximativ 9 mmHg după câteva minute. Cu alte cuvinte, volumul de sânge injectat induce distensia *elastică* imediată a venei, însă ulterior fibrele musculare netede din peretele venos încep să se "dilate" pe lungimi mai mari, iar tensiunile generate de acestea încep să se reducă, în mod corespunzător. Acest efect este caracteristic întregului țesut muscular neted și este denumit *relaxare la stres*, fiind detaliat în Capitolul 8.

Complianța întârziată constituie un mecanism important prin care circulația poate prelua la nevoie cantități suplimentare de sânge, spre exemplu după o transfuzie cu un volum sangvin prea mare. Complianța întârziată în sens opus reprezintă o modalitate prin care circulația se adaptează automat în decurs de minute sau ore la scăderea volumului sangvin după o hemoragie severă.

PULSAȚIILE PRESIUNII ARTERIALE

Cu fiecare contracție a inimii, un nou val de sânge umple arterele. Dacă sistemul arterial nu ar fi distensibil, tot acest nou val de sânge ar trebui să străbată vasele periferice aproape instantaneu, doar în cursul sistolei cardiace, iar în timpul diastolei nu ar exista flux sangvin. Totuși, în mod normal, complianța sistemului arterial reduce presiunea pulsatilă aproape complet până în momentul pătrunderii sângelui în capilare; de aceea, fluxul sangvin tisular se desfășoară cu precădere continuu, având pulsații foarte reduse.

Pulsațiile presiunii la originea aortei sunt reprezentate în **Figura 15-3**. În cazul unui adult tânăr și sănătos, presiunea corespunzătoare pulsului maxim, denumită *presiune sistolică*, este de aproximativ 120 mmHg. Presiunea corespunzătoare celui mai mic nivel al undei de puls, numită *presiune diastolică*, este de aproximativ 80 mmHg. Diferența dintre cele două presiuni are valoarea de aproximativ 40 mmHg și este denumită *pulsul presiunii*.

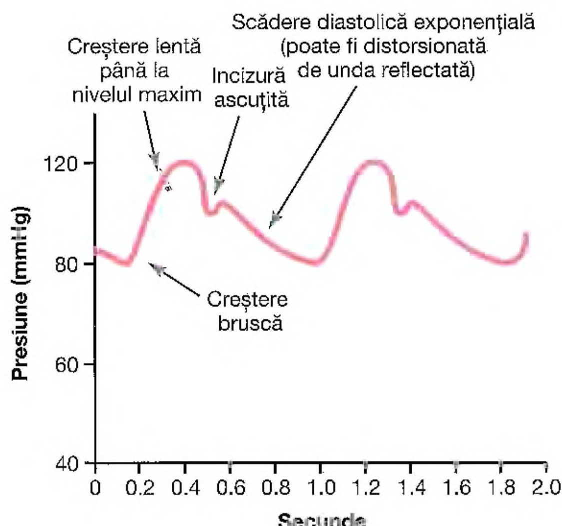


Figura 15-3. Morfologia pulsului presiunii de la nivelul aortei ascendente.

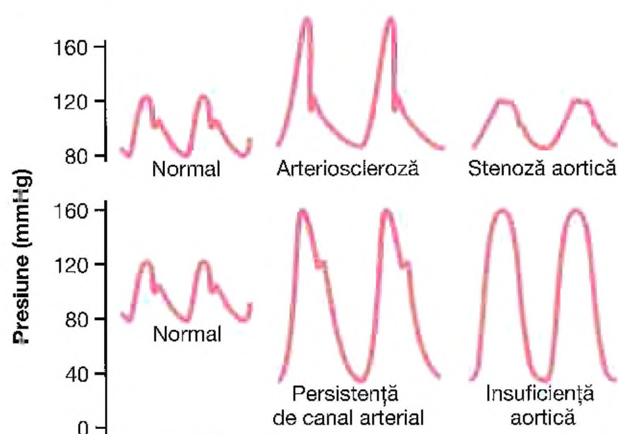


Figura 15-4. Morfologia pulsului presiunii de la nivelul aortei în arterioscleroză, stenoză aortică, persistență de canal arterial și insuficiență aortică.

Doi factori majori afectează pulsul presiunii: (1) *volumul sistolic cardiac* și (2) *complianța (distensibilitatea totală)* sistemului arterial. Există și un al treilea factor, mai puțin important, reprezentat de caracterul ejecției sângelui în timpul sistolei cardiace.

În general, cu cât volumul sistolic este mai mare, cu atât crește și cantitatea de sânge care trebuie preluată de sistemul arterial cu fiecare contracție cardiacă, astfel încât creșterea și scăderea presiunii în timpul sistolei și respectiv diastolei vor fi corespunzător mai mari, generând un puls al presiunii mai mare. În mod contrar, cu cât complianța sistemului arterial este mai redusă, cu atât mai mult va crește presiunea pentru un anumit volum sistolic de sânge pompat în artere. De exemplu, după cum reiese din aspectul undelor din mijloc situate în partea superioară a **Figurii 15-4**, pulsul presiunii la vârste înaintate crește chiar de două ori mai mult decât valoarea normală, deoarece arterele au devenit rigide din cauza *arteriosclerozei* și, în consecință, sunt relativ necompliante.

De fapt, pulsul presiunii este determinat prin *raportul între volumul sistolic și complianța sistemului arterial.* O afecțiune circulatorie care influențează oricare dintre acești doi factori, modifică și pulsul presiunii:

Pulsul presiunii = volumul sistolic / complianța arterială

ASPECTUL ANORMAL AL PULSULUI PRESIUNII

Anumite afecțiuni circulatorii produc pe lângă modificarea pulsului presiunii și *morfologii anormale ale undei pulsului.* Dintre acestea sunt importante în special stenoza aortică, persistența canalului arterial și insuficiența aortică, fiecare fiind ilustrată în **Figura 15-4**.

În *stenoza aortică,* diametrul orificiului aortic este redus semnificativ, iar pulsul presiunii la nivelul aortei scade semnificativ din cauza diminuării fluxului de sânge prin orificiul stenotic.

În *persistența canalului arterial,* cel puțin o jumătate din volumul de sânge pompat în aortă de către ventriculul stâng refluează imediat prin canalul arterial larg deschis în artera pulmonară și în vasele sangvine pulmonare, putând determina scăderea presiunii diastolice la un nivel foarte redus înainte de următoarea contracție cardiacă.

În *insuficiența aortică,* valva aortică este absentă sau nu se închide complet. Prin urmare, după fiecare contracție cardiacă, sângele care tocmai a fost pompat în aortă revine imediat în ventriculul stâng. Ca rezultat, presiunea aortică poate scădea chiar până la valoarea zero între contracțiile cardiace. De asemenea, nu există nicio incizură pe sfigmograma pulsului aortic deoarece închiderea valvei aortice nu are loc.

TRANSMITEREA PULSAȚIILOR PRESIONALE LA ARTERELE PERIFERICE

Ejecția sângelui în aortă în timpul sistolei este însoțită inițial de distensia porțiunii proximale a aortei, deoarece inerția sângelui împiedică deplasarea bruscă a acestuia până în periferie. Totuși, presiunea în creștere din porțiunea proximală a aortei depășește rapid această inerție, iar frontul de unde de distensie înaintează de-a lungul aortei, după cum reiese din **Figura 15-5**. Acest fenomen se numește *transmiterea pulsului presiunii* prin artere.

Viteza transmiterii pulsului presiunii în aortă este de 3-5 m/sec, prin ramurile arteriale mari este 7-10 m/sec, iar prin arterele mici 15-35 m/sec. În general, cu cât complianța fiecărui segment vascular este mai mare, cu atât viteza devine mai mică, fapt care explică transmiterea lentă prin aortă și mult mai rapidă prin arterele distale mici, mult mai puțin compliante. La nivelul aortei, viteza de transmitere a pulsului presiunii este de 15 ori mai mare decât viteza fluxului sangvin, deoarece pulsațiile presionale constituie simple unde de *presiune* care implică o deplasare redusă a volumului sangvin.

Amortizarea pulsațiilor presionale în arterele mici, arteriole și capilare. **Figura 15-6** prezintă modificările

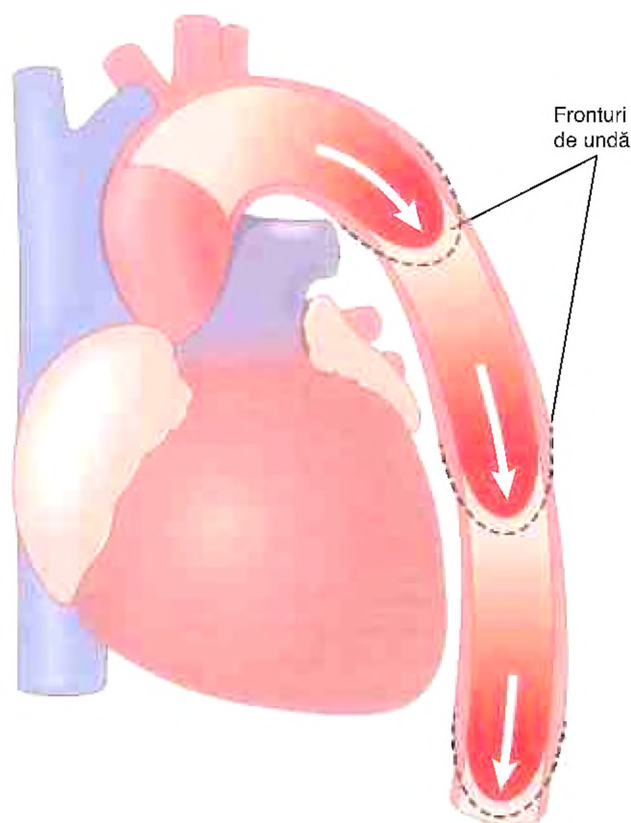


Figura 15-5. Stadii progresive în transmiterea pulsului presiunii de-a lungul aortei.

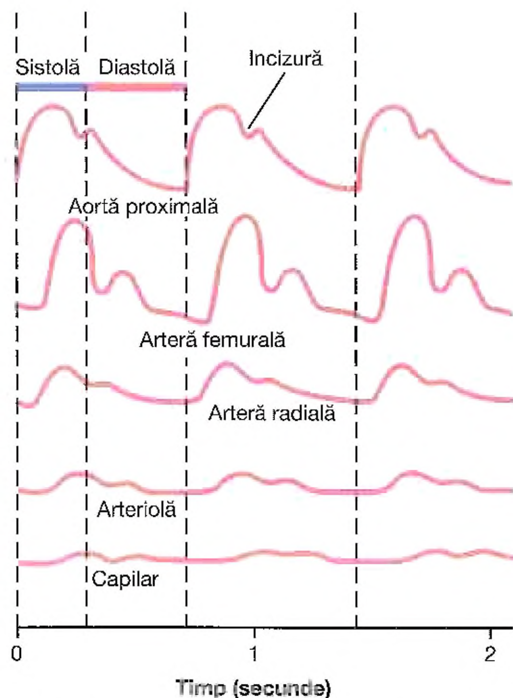


Figura 15-6. Modificări ale morfologiei pulsului presiunii în vase din ce în ce mai mici.

tipice ale morfologiei pulsului presiunii pe măsură ce unda de puls înaintează în vasele periferice. Trebuie remarcat, mai ales în cazul ultimelor trei curbe din partea inferioară a imaginii, faptul că intensitatea pulsației se reduce progresiv la nivelul arterelor mici, al arteriolelor și mai ales la nivelul capilarelor. De fapt, se pot observa pulsații la nivelul capilarelor doar când pulsațiile aortei sunt extrem de mari sau când arteriolele sunt foarte dilatate.

Această diminuare progresivă a pulsațiilor în periferie se numește *amortizarea* pulsului presiunii. Cauza fenomenului este dublă: (1) rezistența la deplasarea sângelui prin vase și (2) complianța vaselor. Rezistența amortizează pulsațiile deoarece este necesară o cantitate mică de sânge care să preceadă frontul undelor de puls și care să destindă următorul segment al vasului; cu cât rezistența este mai mare, cu atât este mai dificil să se producă această destindere. Complianța amortizează pulsațiile deoarece cu cât complianța vasului este mai mare, cu atât va fi necesară o cantitate mai mare de sânge pentru ca frontul undelor de puls să crească presiunea. De aceea, *gradul de amortizare este direct proporțional cu produsul dintre rezistență și complianță.*

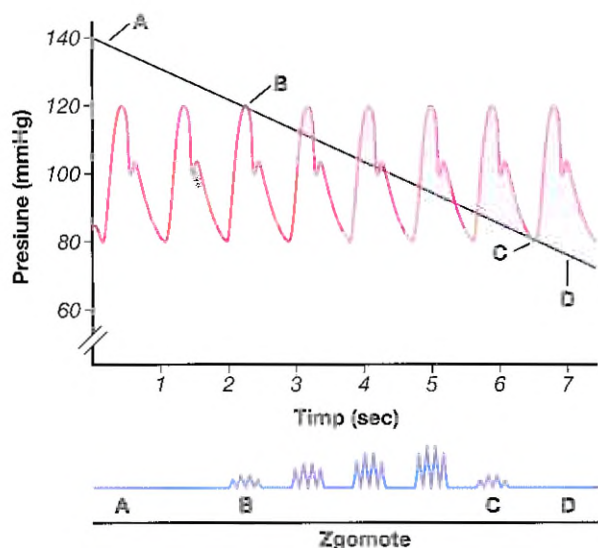
METODE CLINICE PENTRU DETERMINAREA PRESIUNII SISTOLICE ȘI A CELEI DIASTOLICE

În practica medicală, pentru măsurarea presiunii arteriale nu se utilizează în mod curent dispozitive ce presupun inserția intraarterială a unui ac, deși aceste dispozitive pot fi utilizate în studii de specialitate. În schimb, clinicienii pot măsura presiunile sistolică și diastolică prin mijloace indirecte, de regulă prin *metoda auscultatorie.*

Metoda ausculatatorie. **Figura 15-7** reprezintă metoda auscultatorie pentru determinarea presiunii arteriale sistolice și a celei diastolice. Se plasează un stetoscop pe artera antecubitală și o manșetă presională în jurul porțiunii superioare a brațului. Cât timp manșeta comprimă brațul cu o presiune prea mică pentru a închide artera brahială, stetoscopul nu decelează niciun zgomot la nivelul arterei antebrahiale. Atunci când presiunea din manșetă este suficient de mare pentru a închide artera, se decelează un zgomot corespunzător fiecărei pulsații. Aceste zgomote sunt denumite *zgomote Korotkoff,* după medicul rus Nikolai Korotkoff, care le-a descris în anul 1905.

Se consideră că zgomotele Korotkoff sunt produse în principal de sângele împins cu putere prin vasul parțial obstruat și de vibrațiile peretelui vascular. Jetul de sânge determină turbulență în vasul situat distal de manșetă, fapt care produce vibrațiile percepute cu ajutorul stetoscopului.

În cazul măsurării presiunii sângelui prin metoda auscultatorie, presiunea din manșetă este inițial mult crescută peste nivelul presiunii arteriale sistolice. Atât timp cât presiunea din manșetă este mai mare decât presiunea sistolică, artera brahială rămâne colabată, astfel încât nu există jet de sânge în porțiunea distală a arterei în orice segment al ciclului presional. Prin urmare, la nivelul porțiunii



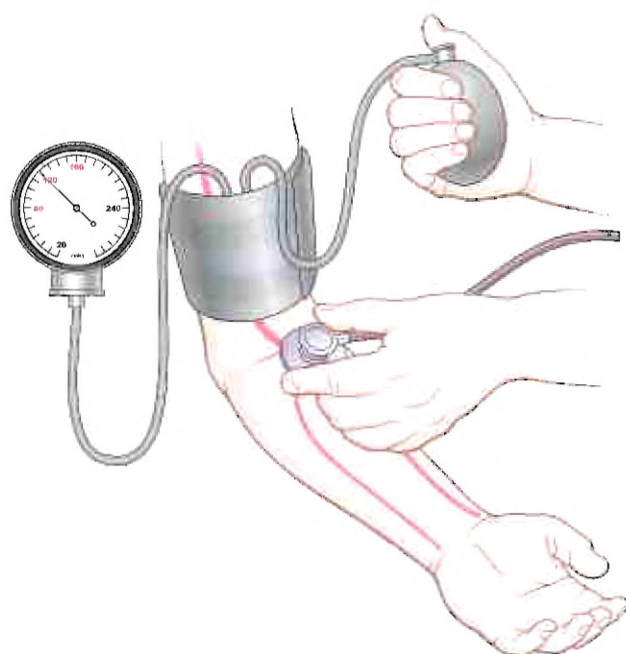


Figura 15-7. Metoda auscultatorie pentru măsurarea presiunii arteriale sistolice și diastolice.

distale a arterei nu se percep zgomote Korotkoff. Ulterior, presiunea din manșetă scade progresiv. Imediat ce presiunea din manșetă scade sub nivelul presiunii sistolice (**punctul B, Figura 15-7**) sângele începe să treacă în artera situată distal de manșetă în timpul vârfului de presiune sistolică, iar la nivelul arterei antecubitale pot fi percepute zgomote *ușor bătute* și sincronizate cu bătăile inimii. Imediat după ce se aud aceste zgomote, nivelul presiunii indicat de manometrul conectat la manșetă devine egal cu presiunea sistolică.

Pe măsură ce scade presiunea din manșetă, zgomotele Korotkoff se modifică sub aspect calitativ, pierzând aspectul de bătăi ușoare și devenind mai ritmice și mai dure. Apoi, în

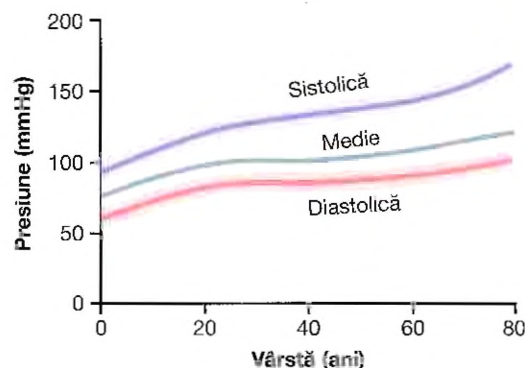


Figura 15-8. Modificările presiunilor arteriale sistolică, diastolică și medie în funcție de vârstă. Zonele hașurate indică intervalul valorilor aproximativ normale.

final, când presiunea din manșetă ajunge la nivelul presiunii diastolice, zgomotele se modifică brusc, devenind atenuate (**punctul C, Figura 15-7**). Se poate nota presiunea din manometru când zgomotele Korotkoff devin atenuate; această presiune este aproximativ egală cu presiunea diastolică, deși reprezintă o valoare ușor supraestimată față de cea obținută prin cateterizarea directă intraarterială. Pe măsură ce presiunea din manșetă continuă să scadă câtiva mmHg, artera își pierde capacitatea de a se închide în timpul diastolei, ceea ce înseamnă că factorul principal care determina zgomotele (jetul de sânge sub presiune printr-o arteră comprimată parțial) nu este prezent. În consecință, zgomotele dispar complet. Mulți clinicieni susțin că valoarea presiunii la care zgomotele Korotkoff dispar complet ar trebui considerată ca fiind presiune diastolică, exceptând situațiile în care dispariția zgomotelor nu poate fi determinată cu acuratețe deoarece acestea persistă și după dezumflarea completă a manșetei. De exemplu, la pacienții cu fistule arteriovenoase pentru hemodializă sau la cei cu insuficiență aortică, zgomotele Korotkoff persistă și după dezumflarea completă a manșetei.

Metoda auscultatorie de măsurare a presiunilor sistolică și diastolică nu are precizie absolută, dar oferă date cu variații în general de 10% față de cele obținute prin cateterizare directă a lumenului arterial.

Presiunea arterială normală măsurată prin metoda auscultatorie. **Figura 15-8** prezintă valorile normale ale presiunii arteriale sistolice și ale celei diastolice, la diferite vârste. Creșterea progresivă a presiunii odată cu înaintarea în vârstă apare ca urmare a efectelor îmbătrânirii asupra mecanismelor de control ale presiunii sangvine. În Capitolul 19 se va discuta despre faptul că rinichii sunt în mod special responsabili de reglarea pe termen lung a presiunii arteriale; de asemenea, este cunoscut faptul că rinichii suferă modificări ireversibile odată cu înaintarea în vârstă, mai ales după vârsta de 50 de ani.

După vârsta de 60 de ani de obicei apare o ușoară creștere suplimentară a presiunii *sistolice*. Aceasta rezultă ca urmare a scăderii distensibilității sau a "rigidizării" arterelor, ca rezultat al *aterosclerozei*. Efectul final constă în apariția unei presiuni sistolice mari, cu o creștere considerabilă a pulsului presiunii, după cum s-a explicat anterior.

Presiunea arterială medie. Presiunea arterială medie reprezintă media presiunilor arteriale înregistrate în fiecare milisecundă într-un anumit anumit interval de timp. Aceasta nu este egală cu media dintre presiunea sistolică și cea diastolică deoarece, pentru un ritm cardiac normal, diastola ocupă o parte mai mare a ciclului cardiac comparativ cu sistola; astfel, în cea mai mare parte a ciclului cardiac, presiunea arterială rămâne mai apropiată de presiunea diastolică decât de presiunea sistolică. Ca urmare, presiunea arterială medie este determinată în proporție de aproximativ 60% de către presiunea diastolică și în proporție de 40%% de către presiunea sistolică. În **Figura 15-8** se observă că presiunea medie (*linia de culoare verde*) la toate vârstele este mai apropiată de presiunea diastolică decât de presiunea sistolică. Cu toate acestea, la un ritm cardiac accelerat, diastola ocupă o parte mică a ciclului cardiac, iar presiunea arterială medie are o valoare mai apropiată de media dintre presiunea sistolică și cea diastolică.

VENELE ȘI FUNCȚIILE ACESTORA

Venele reprezintă conducte prin care sângele se reîntoarce către inimă, dar pot îndeplini și alte roluri specifice, utile funcționării circulației. Deosebit de important este faptul că venele își pot micșora sau mări calibrul și astfel pot depozita cantități mai mici sau mai mari de sânge, redistribuind acest sânge în circulație atunci când este necesar. Venele periferice pot de asemenea să propulseze sângele cu ajutorul așa-numitei *pompe venoase* și intervin în reglarea debitului cardiac, funcție deosebit de importantă, care este prezentată detaliat în Capitolul 20.

PRESIUNILE VENOASE – PRESIUNEA ATRIALĂ DREAPTĂ (PRESIUNEA VENOASĂ CENTRALĂ) ȘI PRESIUNILE VENOASE PERIFERICE

Pentru a putea înțelege diferitele roluri ale venelor, este mai întâi necesar să se cunoască anumite aspecte ce caracterizează presiunea din vene precum și factorii care determină această presiune.

Sângele din sistemul venos este drenat la nivelul inimii în atriul drept; prin urmare, presiunea atriului drept este numită *presiune venoasă centrală*.

Presiunea atrială dreaptă este reglată de relația dintre (1) capacitatea inimii de a pompa sângele din atriul drept și ventriculul drept în plămâni și (2) tendința sângelui de a drena din venele periferice în atriul drept. Dacă jumătatea dreaptă a inimii se contractă puternic, presiunea atrială dreaptă scade. În mod contrar, scăderea forței de contracție cardiacă induce creșterea presiunii în atriul drept. De asemenea, orice factor care determină trecerea rapidă a sângelui din venele periferice în atriul drept induce creșterea presiunii atriale drepte. Factorii care cresc întoarcerea venoasă (și implicit presiunea atrială dreaptă) sunt: (1) creșterea volumului sangvin, (2) creșterea tonusului vaselor mari la nivelul întregului corp și creșterea în consecință a presiunilor venoase periferice și (3) dilatarea arteriolelor care reduce rezistența periferică și permite trecerea rapidă a sângelui din artere în vene.

Aceiași factori care reglează presiunea atrială dreaptă contribuie și la reglarea debitului cardiac, deoarece cantitatea de sânge pompată de către inimă depinde atât de capacitatea contractilă a inimii, cât și de tendința sângelui de a drena din vasele periferice în inimă. De aceea, reglarea presiunii atriale drepte va fi descrisă amănunțit în Capitolul 20, în relație cu reglarea debitului cardiac.

Presiunea atrială dreaptă este în mod *normal* de 0 mmHg, fiind egală cu presiunea atmosferică. Ea poate crește la 20-30 mmHg în condiții patologice, cum ar fi (1) insuficiența cardiacă severă sau (2) după transfuzii masive de sânge, care provoacă creșterea semnificativă a volumului sangvin total și o tendință marcată a unor cantități excesive de sânge de a drena din vasele periferice către inimă.

Limita inferioară a presiunii atriale drepte este în mod uzual cu aproximativ -3 sau -5 mmHg sub presiunea atmosferică. Aceasta este și presiunea cavității toracice din jurul inimii. Presiunea atrială dreaptă se apropie de aceste valori scăzute când inima se contractă foarte puternic sau când întoarcerea sângelui din vasele periferice la inimă este puternic deprimată, așa cum se întâmplă în urma unei hemoragii severe.

Rezistența venoasă și presiunea venoasă periferică

Când sunt destinse, rezistența la fluxul sangvin a venelor mari scade atât de mult, încât se apropie de zero și practic este aproape lipsită de importanță. Totuși, după cum se poate observa în **Figura 15-9**, cele mai multe dintre venele mari care pătrund în torace sunt comprimate în diferite zone de către țesuturile înconjurătoare, astfel încât fluxul sangvin

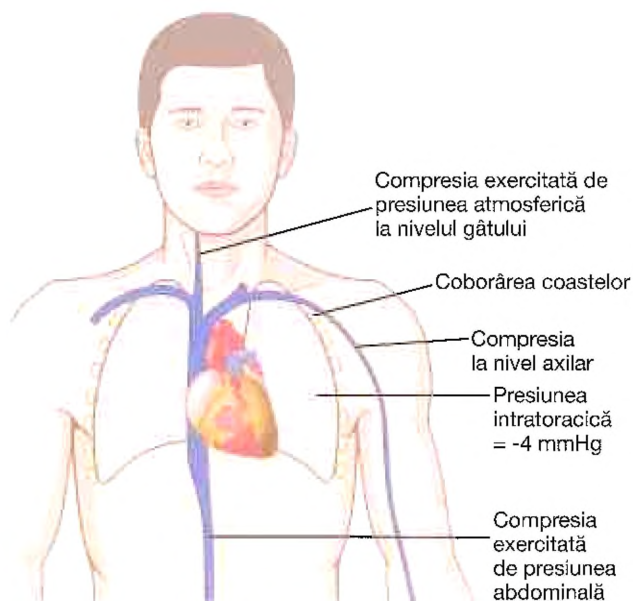


Figura 15-9. Locurile de compresie unde venele care pătrund în torace pot fi colabate.

este îngreunat. De exemplu, venele braţului sunt comprimate de angulaţiile lor bruşte la nivelul primei coaste. De asemenea, presiunea din venele gâtului scade adesea atât de mult încat presiunea atmosferică la exteriorul gâtului determină colabarea acestor vene. În cele din urmă, venele cu traseu abdominal sunt adesea comprimate de către diferite organe şi de către presiunea intraabdominală, ca urmare acestea sunt de obicei parţial colabate, având lumenul ovoidal sau ca o fantă. Din aceste motive, *în mod obişnuit venele mari opun o oarecare rezistenţă fluxului sangvin*, iar din această cauză presiunea în venele periferice mici (la o persoană aflată în decubit dorsal) este cu +4 sau +6 mmHg mai mare decât presiunea în atriul drept.

Efectul creşterii presiunii în atriul drept drept asupra presiunii venoase periferice. Când presiunea atrială dreaptă creşte peste valoarea normală de 0 mmHg, sângele începe să se acumuleze în venele mari. Acest fapt determină dilatarea venelor, iar zonele de colabare încep să se destindă atunci când presiunea atrială dreaptă depăşeşte valoarea de +4 sau +6 mmHg. Ulterior, creşterea suplimentară a presiunii în atriul drept determină o creştere corespunzătoare a presiunii venoase periferice de la nivelul membrelor inferioare şi din alte regiuni. Deoarece inima poate fi slăbită, la creşterea presiunii atriale drepte la +4 sau +6 mmHg, presiunea venoasă periferică nu creşte semnificativ în stadiile incipiente ale insuficienţei cardiace atât timp cât persoana respectivă este în repaus.

Efectul presiunii intraabdominale asupra presiunilor venoase din membrul inferior. Presiunea din cavitatea abdominală în cazul unei persoane aflate în decubit dorsal este de aproximativ +6 mmHg, dar poate creşte la +15 până la +30 mmHg în cazul sarcinii, a unei tumori voluminoase, a unui exces lichidian (denumit "ascită") în cavitatea abdominală sau în cazul obezităţii abdominale. Când presiunea intraabdominală creşte, presiunea din venele membrului inferior trebuie să crească *peste* valoarea presiunii abdominale, astfel încât venele abdominale să se deschidă şi să permită sângelui să circule din membrele inferioare către inimă. Astfel, dacă presiunea intraabdominală este de +20 mmHg, cea mai mică presiune posibilă în venele femurale este tot de +20 mmHg.

Efectul presiunii gravitaţionale asupra presiunii venoase

La nivelul oricărei mase de apă care se află în contact cu aerul, presiunea la suprafaţa apei este egală cu presiunea atmosferică, dar creşte cu câte 1 mmHg pentru fiecare 13,6 milimetri distanţă sub nivelul suprafeţei. Această presiune este generată de greutatea apei şi de aceea este numită *presiune gravitaţională* sau *presiune hidrostatică*.

Presiunea gravitaţională apare în sistemul vascular al organismului uman ca urmare a greutăţii sângelui din vase, după cum se observă în **Figura 15-10**. În ortostatism, presiunea din atriul drept rămâne aproximativ 0 mmHg deoarece inima pompează în artere orice cantitate de sânge care se poate acumula la acest nivel. Totuşi, în cazul unui adult care stă *complet nemişcat în ortostatism*, presiunea din venele picioarelor este de aproximativ +90 mmHg din cauza forţei gravitaţionale a sângelui din venele situate între inimă şi membrele inferioare. Presiunile venoase la alte niveluri din organism au valori proporţionale cuprinse între 0 şi 90 mmHg.

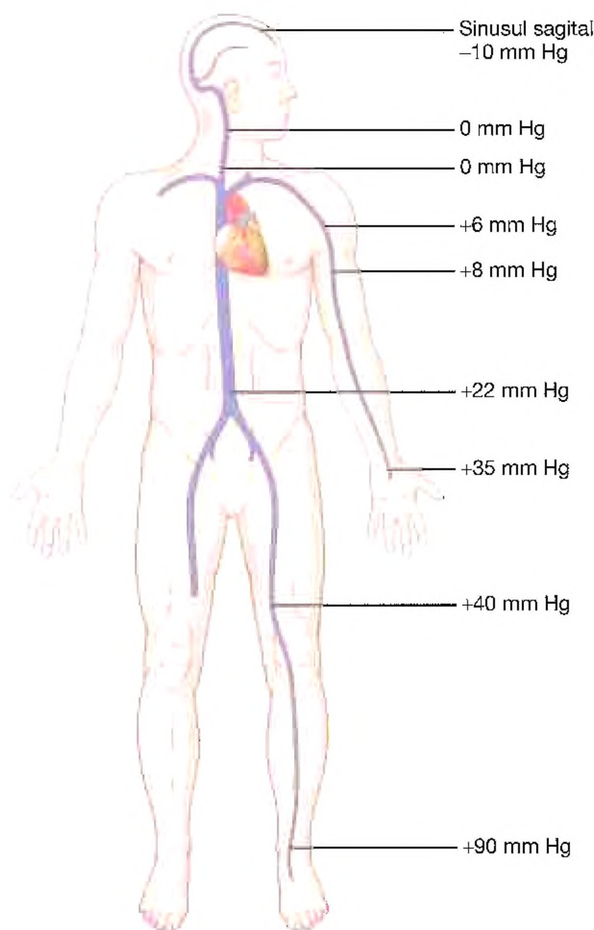


Figura 15-10. Efectul presiunii gravitaţionale asupra presiunilor venoase din întregul organism în cazul unei persoane aflate în ortostatism.

Pentru venele membrului superior, presiunea la nivelul primei coaste este de +6 mmHg din cauza compresiei venei subclavii la trecerea acesteia pe deasupra coastei. Presiunea gravitaţională de-a lungul membrului superior este determinată de distanţa faţă de această coastă. Astfel, dacă diferenţa gravitaţională dintre nivelul primei coaste şi mână este de +29 mmHg, această presiune gravitaţională se adaugă presiunii de +6 mmHg produsă prin comprimarea venei la intersecţia cu coasta, rezultând o presiune totală de +35 mmHg la nivelul venelor mâinii.

Venele gâtului sunt colabate aproape complet în ortostatism din cauza presiunii atmosferice exterioare. Această colabare determină menţinerea presiunii din aceste vene la zero de-a lungul întregului lor traiect. Motivul constă în faptul că orice tendinţă de creştere a presiunii peste acest nivel destinde venele şi produce revenirea presiunii la zero

din cauza fluxului de sânge. În mod contrar, orice tendință de scădere sub zero a presiunii din venele gâtului determină colabarea lor și mai accentuată, rezistența lor crescând suplimentar și presiunea revine la zero.

Pe de altă parte, venele intracraniene se găsesc într-un spațiu necompresibil (cutia craniană), deci nu pot fi colabate. În consecință, *în sinusurile durale ale craniului poate exista presiune negativă*; în ortostatism, presiunea venoasă a sinusului sagital este de aproximativ -10 mmHg din cauza "sucțiunii hidrostatice" exercitate între vârful și baza craniului. Prin urmare, dacă sinusul sagital este deschis în cursul unei intervenții chirurgicale, aerul poate fi introdus imediat în sistemul venos; aerul poate avea chiar traiect descendent și poate produce aeroembolism la nivelul inimii și, consecutiv, decesul persoanei în cauză.

Efectul factorului gravitațional asupra presiunii arteriale și asupra altor tipuri de presiune. Pe lângă efectul asupra venelor, factorul gravitațional afectează și presiunile din arterele periferice și din capilare. De exemplu, o persoană aflată în ortostatism, ce are o presiune arterială medie de 100 mmHg la nivelul inimii, are o presiune arterială la nivelul picioarelor de aproximativ 190 mmHg. Prin urmare, când se afirmă că presiunea arterială este de 100 mmHg, înseamnă că aceasta este presiunea la nivelul inimii, nu neapărat în diferite zone ale sistemului arterial.

Valvele venoase și "pompa venoasă": efectele lor asupra presiunii venoase

Dacă nu ar exista valve în sistemul venos, efectul presiunii gravitaționale ar determina o presiune venoasă constantă de aproximativ +90 mmHg la nivelul picioarelor, la un adult aflat în ortostatism. Totuși, de fiecare dată când membrele inferioare se deplasează, mușchii se contractă și comprimă venele din interiorul sau din apropierea lor, iar acest fapt duce la golirea venelor de sânge. Dar valvele venoase, reprezentate în **Figura 15-11**, sunt dispuse astfel încât direcția fluxului sangvin venos este orientată strict către inimă. În consecință, de fiecare dată când membrele inferioare se deplasează sau chiar numai când musculatura membrului inferior este contractată, o anumită cantitate de sânge venos este propulsată către inimă. Acest sistem de pompare este denumit "pompă venoasă" sau "pompă musculară" și este atât de eficient încât, în condiții obișnuite, presiunea venoasă la nivelul picioarelor unui adult aflat în mers rămâne mai mică de +20 mmHg.

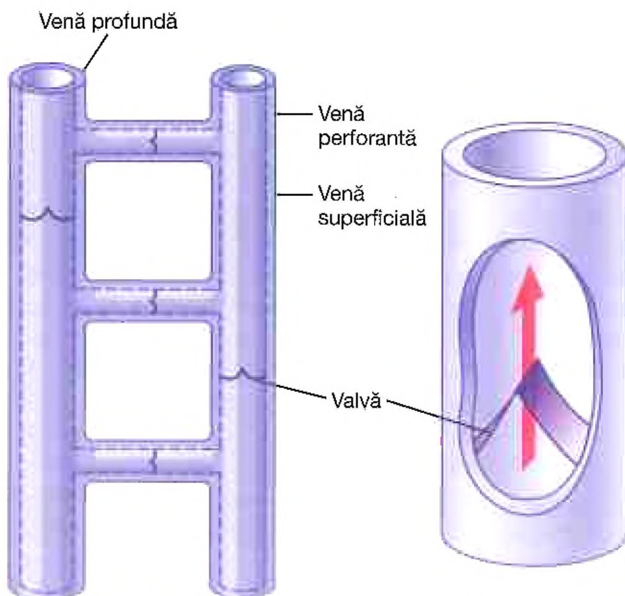


Figura 15-11. Valve venoase ale membrului inferior.

Dacă o persoană se află în ortostatism complet nemișcată, pompa venoasă nu funcționează, iar presiunile venoase din segmentele distale ale membrului inferior cresc la valoarea gravitațională maximă de 90 mmHg în aproximativ 30 de secunde. Presiunile din capilare cresc de asemenea semnificativ, determinând extravazarea lichidiană din sistemul circulator în spațiile tisulare. Ca rezultat, membrele inferioare se edemațiază, iar volumul sangvin scade. Astfel, este posibilă pierderea din sistemul circulator a unei cantități de 10-20% din volumul sangvin în decurs de 15-30 de minute de ortostatism (nemișcat), care poate determina leșinul, așa cum se întâmplă uneori în cazul soldaților care stau de pază în poziții rigide. Această situație poate fi evitată prin simpla flectare periodică a mușchilor piciorului și printr-o ușoară flectare a genunchilor, ceea ce permite funcționarea pompei venoase.

Incompetența valvulară venoasă duce la apariția venelor "varicoase". Valvele sistemului venos pot deveni "incompetente" sau pot fi distruse în cazul supradistensiei venelor ca urmare a unei presiuni venoase excesive ce durează săptămâni sau luni de zile, așa cum se întâmplă în sarcină sau în ortostatismul prelungit. Distensia venelor produce creșterea suprafeței de secțiune venoasă, însă cuspidele valvelor nu își măresc dimensiunea. Prin urmare, cuspidele valvulare nu se mai închid etanș. Când apare această situație, presiunea în venele membrului inferior crește semnificativ ca urmare a insuficienței pompei venoase; acest fapt determină creșterea dimensiunilor venelor și, în final, distrugerea completă a valvelor. Astfel, persoana respectivă dezvoltă "vene varicoase", caracterizate prin protruzii mari, bombate, ale venelor situate imediat sub tegumentul membrelor inferioare, mai ales la nivelul gambei.

Dacă un pacient cu vene varicoase stă în ortostatism mai mult de câteva minute, presiunile venoase și capilare cresc foarte mult, iar extravazarea lichidiană din capilare determină un edem constant al gambelor. Edemul împiedică difuziunea adecvată a substanțelor nutritive din capilare către mușchi și piele, astfel că mușchii devin dureroși și astenici, iar tegumentul poate deveni chiar gangrenos și ulcerat. Cel mai bun tratament într-o asemenea situație constă în ridicarea gambelor la un nivel cel puțin egal cu cel la care se află inima. Ciorapii elastici medicali sau bandajele compresive la nivelul membrelor inferioare pot fi de un real ajutor în prevenirea edemului și a consecințelor acestuia.

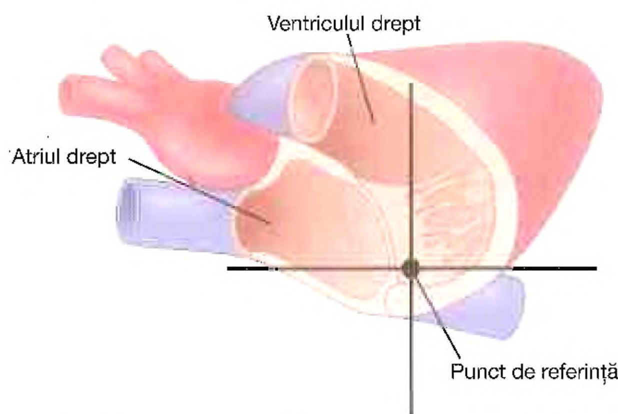


Figura 15-12. Punct de referință pentru măsurarea presiunii circulatorii (localizat în apropierea valvei tricuspide).

Estimarea clinică a presiunii venoase. Adesea, presiunea venoasă poate fi determinată prin simpla inspecție a gradului de distensie a venelor periferice – mai ales a venelor gâtului. De exemplu, în poziția șezândă, venele gâtului nu sunt niciodată destinse la un subiect normal în repaus. Însă, când presiunea atrială dreaptă crește până la +10 mmHg, venele din porțiunea inferioară a gâtului încep să proemine, iar la o presiune atrială dreaptă de +15 mmHg, toate venele gâtului devin destinse.

Măsurarea directă a presiunii venoase și a presiunii atriale drepte. Presiunea venoasă poate fi determinată cu ușurință prin introducerea directă a unui ac într-o venă și conectarea acestuia la un dispozitiv de înregistrare a presiunii. Singura modalitate prin care poate fi măsurată cu acuratețe *presiunea atrială dreaptă* este introducerea unui cateter prin venele periferice până în atriul drept. Presiunile măsurate cu ajutorul acestor *catetere venoase centrale* sunt adesea utilizate la unii pacienți cardiaci spitalizați pentru a monitoriza constant funcția de pompă a inimii.

Nivelul presional de referință pentru măsurarea presiunii venoase și a altor presiuni circulatorii. În aspectele discutate până acum, s-a menționat faptul că presiunea atrială dreaptă este de 0 mmHg și presiunea arterială de 100 mmHg, însă nu s-a precizat nivelul gravitațional din sistemul circulator pentru care sunt valabile aceste valori. Există un punct în sistemul circulator în care factorii de presiune gravitațională generați de modificările poziției corporale ale unui subiect sănătos nu afectează în mod normal determinarea presiunii cu mai mult de 1-2 mmHg. Acest punct se găsește la nivelul sau în apropierea valvei tricuspide, după cum indică și intersecția axelor din **Figura 15-12**. Prin urmare, toate măsurătorile presionale discutate în textul de față se referă la acest nivel, numit *nivel de referință pentru măsurarea presiunii*.

Motivul lipsei efectelor gravitaționale la nivelul valvei tricuspide este reprezentat de faptul că inima previne în mod automat schimbările gravitaționale semnificative ale presiunii din acest punct în felul următor.

Dacă presiunea la nivelul valvei tricuspide crește ușor peste valorile normale, ventriculul drept se umple într-o măsură mai mare cu sânge decât în mod obișnuit, determinând inima să pompeze sângele mai rapid, și astfel are loc reducerea presiunii la nivelul valvei tricuspide spre valoarea medie normală. În mod contrar, dacă presiunea scade, ventriculul drept nu reușește să se umple adecvat, funcția acestuia de pompă este mai puțin eficientă, iar sângele se acumulează în sistemul venos până când presiunea la nivelul tricuspidei revine la valoarea normală. Cu alte cuvinte, *inima funcționează asemenea unui reglator de tip feedback al presiunii* la nivelul valvei tricuspide.

Pentru o persoană aflată în decubit dorsal, valva tricuspidă se găsește la 60% din diametrul anteroposterior median al toracelui, ventral de coloana vertebrală. Acesta este *nivelul de referință zero al presiunii* în cazul unei persoane în decubit dorsal.

ROLUL DE REZERVOR SANGVIN AL VENELOR

După cum s-a subliniat în Capitolul 14, mai mult de 60% din sângele din sistemul circulator se găsește în vene. Din acest motiv, dar și din cauză că venele sunt foarte compliante, se afirmă că sistemul venos are rolul de *rezervor de sânge* pentru circulație.

Când se pierde sânge din organism și presiunea arterială începe să scadă, se declanșează impulsuri nervoase de la nivelul sinusurilor carotidiene și de la nivelul altor zone barosensibile ale circulației, după cum se menționează în Capitolul 18. Aceste impulsuri declanșează către vene semnale nervoase la nivel cerebral și spinal, în principal pe calea nervilor simpatici, producând constricția venelor. Mecanismul descris anterior reduce distensia sistemului circulator produsă de pierderile volumului sangvin. Într-adevăr, chiar după pierderea unei cantități de 20% din volumul sangvin total, sistemul circulator funcționează aproape normal datorită rolului de rezervor variabil al venelor.

REZERVOARE SANGVINE SPECIFICE

Anumite sectoare ale sistemului circulator sunt atât de distensibile și/sau compliante încât sunt denumite "rezervoare sangvine specifice". Aceste rezervoare includ (1) *splina*, care uneori își poate reduce volumul suficient de mult încât să mobilizeze 100 mililitri de sânge spre alte sectoare ale circulației; (2) *ficatul*, ale cărui sinusuri pot elibera câteva sute de mililitri de sânge în restul circulației; (3) *venele abdominale mari*, care pot contribui cu până la 300 mililitri; și (4) *plexul venos subcutanat*, care, de asemenea, poate contribui cu câteva sute de mililitri de sânge. *Inima* și *plămânii*, deși nu fac parte din sistemul rezervoarelor venoase, pot fi considerate la rândul lor rezervoare sangvine. Inima, de exemplu, se micșorează în timpul stimulării simpatice și astfel contribuie cu 50-100 mililitri de sânge;

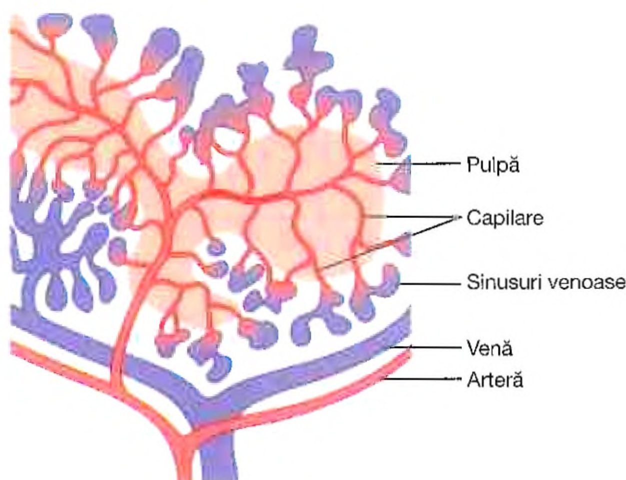


Figura 15-13. Structurile funcționale ale splinei.

plămânii pot mobiliza încă 100-200 mililtri de sânge atunci când presiunile pulmonare scad la valori mici.

SPLINA CA REZERVOR DE HEMATII

Figura 15-13 indică faptul că în splină există două zone care depozitează sânge: *sinusurile venoase* și *pulpa.* Sinusurile se pot destinde la fel ca oricare alt segment al sistemului venos și pot depozita sânge integral.

În pulpa splinei, capilarele sunt atât de permeabile încât sângele integral (incluzând hematiile) străbate peretele capilar și ajunge într-o rețea trabeculară, formând *pulpa roșie.* Hematiile sunt reținute de trabecule, în timp ce plasma curge în sinusurile venoase și apoi în circulația sistemică. În consecință, pulpa roșie a splinei reprezintă un *rezervor special care conține cantități mari de concentrat de hematii.* Acestea pot fi ulterior expulzate în circulația sistemică atunci când sistemul nervos simpatic este stimulat, ceea ce determină contracția splinei și a vaselor splenice. Se poate elibera în circulație o cantitate de aproximativ 50 de mililitri de concentrat eritrocitar, ceea ce duce la creşterea hematocritului cu 1-2 procente.

În alte zone ale pulpei splenice există insule de leucocite, denumite generic *pulpă albă.* Aici sunt produse celule limfoide similare celor produse în ganglionii limfatici. Acestea aparțin sistemului imunitar al organismului, descris în Capitolul 35.

Funcția splenică de epurare a sângelui – îndepărtarea celulelor îmbătrânite

Celulele sangvine care străbat pulpa splenică suferă un proces de comprimare înainte de intrarea în sinusuri. Ca urmare, hematiile fragile nu pot face față acestui proces. Din acest motiv, multe dintre hematiile alterate în organism ajung să fie distruse în final la nivelul splinei. După liza celulelor, hemoglobina eliberată și stroma celulară sunt digerate de către celulele reticuloendoteliale din splină, iar produșii de digestie rezultați sunt reutilizați în organism ca substanțe nutritive, deseori pentru producerea de celule sangvine noi.

Celulele reticuloendoteliale din splină

Pulpa splinei conține numeroase celule reticuloendoteliale fagocitare mari, iar sinusurile venoase sunt tapetate de celule similare. Aceste celule aparțin sistemului de epurare a sângelui, și acționează împreună cu sistemul similar alcătuit din celulele reticuloendoteliale din sinusurile venoase hepatice. Când sângele este contaminat cu agenți infecțioși, celulele reticuloendoteliale din splină îndepărtează rapid detritusurile, bacteriile, paraziții și așa mai departe. De asemenea, în multe procese infecțioase cronice, splina își crește dimensiunile similar ganglionilor limfatici și astfel își îndeplinește rolul de epurare chiar mai avid decât ganglionii limfatici.

Bibliografie

Badeer HS: Hemodynamics for medical students. Am J Physiol (Adv Physiol Educ) 25:44, 2001.

Bazigou E, Makinen T: Flow control in our vessels: vascular valves make sure there is no way back. Cell Mol Life Sci 70:1055, 2013.

Chirinos JA: Arterial stiffness: basic concepts and measurement techniques. J Cardiovasc Transl Res 5:255, 2012.

Guyton AC: Arterial Pressure and Hypertension. Philadelphia: WB Saunders, 1980.

Guyton AC, Jones CE, Coleman TG: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation. Philadelphia: WB Saunders, 1973.

Hall JE: Integration and regulation of cardiovascular function. Am J Physiol (Adv Physiol Educ) 22:s174, 1999.

Hicks JW, Badeer HS: Gravity and the circulation: "open" vs. "closed" systems. Am J Physiol 262:R725, 1992.

Kass DA: Ventricular arterial stiffening: integrating the pathophysiology. Hypertension 46:185, 2005.

Kurtz TW, Griffin KA, Bidani AK, et al: Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals. Part 2: Blood pressure measurement in experimental animals: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood pressure Research. Hypertension 45:299, 2005.

Laurent S, Boutouyrie P, Lacolley P: Structural and genetic bases of arterial stiffness. Hypertension 45:1050, 2005.

O'Rourke MF, Adji A: Noninvasive studies of central aortic pressure. Curr Hypertens Rep 14:8, 2012.

Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, et al: Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: Part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. Hypertension 45:142, 2005.



Microcirculația și sistemul limfatic: schimbul de lichide la nivel capilar, lichidul interstițial și fluxul limfatic

Cea mai importantă funcție a microcirculației constă în *transportul substanțelor nutritive la țesuturi și îndepărtarea reziduurilor celulare.* Arteriolele mici controlează fluxul sangvin în fiecare țesut, iar condițiile tisulare locale, la rândul lor, controlează diametrul arteriolelor. Astfel, în majoritatea cazurilor, fiecare țesut își controlează propriul flux sangvin local în funcție de necesități, subiect detaliat în Capitolul 17.

Pereții capilarelor sunt subțiri și alcătuiți dintr-un singur strat de celule endoteliale extrem de permeabile. De aceea, apa, substanțele nutritive și reziduurile celulare pot trece rapid și ușor din țesuturi în sângele circulant și invers.

Circulația periferică a întregului organism are aproximativ 10 miliarde de capilare, cu o suprafață totală estimată la 500-700 metri pătrați (aproape a opta parte din suprafața unui teren de fotbal). Într-adevăr, rareori se întâmplă ca o celulă activă din organism să se găsească față de un vas capilar la o distanță mai mare de 20-30 de microni.

STRUCTURA MICROCIRCULAȚIEI ȘI A SISTEMULUI CAPILAR

Microcirculația fiecărui organ este organizată astfel încât să deservească necesitățile acestuia. În general, fiecare arteră care pătrunde într-un organ se ramifică de 6-8 ori până când arterele devin suficient de mici pentru a putea fi numite *arteriole*, vase care în mod obișnuit au diametrul intern de numai 10-15 microni. Ulterior, arteriolele se ramifică la rândul lor de 2-5 ori, ajungând la diametre de 5-9 microni în segmentele terminale unde vor asigura aportul sangvin al capilarelor.

Arteriolele au o musculatură bine reprezentată, iar diametrele lor se pot modifica de mai multe ori. Tunica musculară a metaarteriolelor (arteriolele terminale) nu este continuă, ci este formată din fibre musculare netede care înconjoară vasul din loc în loc, după cum este ilustrat în **Figura 16-1**.

La locul de origine al fiecărui capilar adevărat din metaarteriolă există un inel de fibre musculare netede care înconjoară capilarul. Această structură se numește *sfincter precapilar*. Sfincterul poate deschide sau închide accesul în capilar.

Venulele sunt mai mari decât arteriolele și au o tunică musculară mult mai slab reprezentată. Totuși, trebuie amintit că presiunea din venule este mult mai redusă decât presiunea din arteriole, astfel încât venulele se pot contracta considerabil, în ciuda musculaturii mai puțin dezvoltate.

Această sistematizare a rețelei capilare nu se regăsește în toate segmentele corpului; cu toate acestea, sistematizările similare servesc acelorași scopuri. Mai important, metaarteriolele și sfincterele precapilare sunt în contact strâns cu țesuturile pe care le deservesc. De aceea, condițiile locale tisulare – concentrațiile substanțelor nutritive, ale produșilor finali de metabolism, ale ionilor de hidrogen și așa mai departe – pot exercita efecte directe asupra vaselor pentru a controla fluxul sangvin în fiecare teritoriu tisular.

Structura peretelui capilar. **Figura 16-2** arată structura ultramicroscopică a unei celule endoteliale tipice din peretele capilar așa cum există în majoritatea organelor din corp, mai ales în mușchi și țesutul conjunctiv. Trebuie remarcat faptul că peretele capilar este unistratificat, format din celule endoteliale, și este înconjurat de o membrană bazală foarte fină, dispusă la exteriorul capilarului. Grosimea totală a peretelui capilar este de aproximativ 0,5 microni. Diametrul interior al capilarului este de 4-9 microni, având o dimensiune care abia permite trecerea hematiilor și a altor celule din sânge.

"Porii" membranei capilare. În **Figura 16-2** se pot observa două căi de dimensiuni foarte mici, care leagă interiorul capilarului de exterior. Una dintre aceste căi reprezintă *fanta intercelulară*, un canal îngust, încurbat, ce leagă două celule endoteliale adiacente, în partea superioară a imaginii. Fiecare fantă este întreruptă din loc în loc de punți proteice scurte care leagă celulele endoteliale una de cealaltă, însă lichidele se pot strecura liber de-a lungul fantei printre aceste punți. Fanta este de regulă un spațiu uniform, cu o lățime de aproximativ 6-7 nanometri (60-70 angstromi), fiind ușor mai mică decât diametrul albuminei.

Deoarece fantele intercelulare se găsesc numai la marginile celulelor endoteliale, acestea nu însumează mai mult de 1/1000 din suprafața totală a peretelui capilar. Oricum, rata mișcării termice a moleculelor de apă, precum și a majorității ionilor hidrosolubili și a solviților cu moleculă mică este atât de rapidă, încât toate substanțele vor difuza cu ușurință între interiorul și exteriorul capilarelor prin "porii" formați de fantele intercelulare.

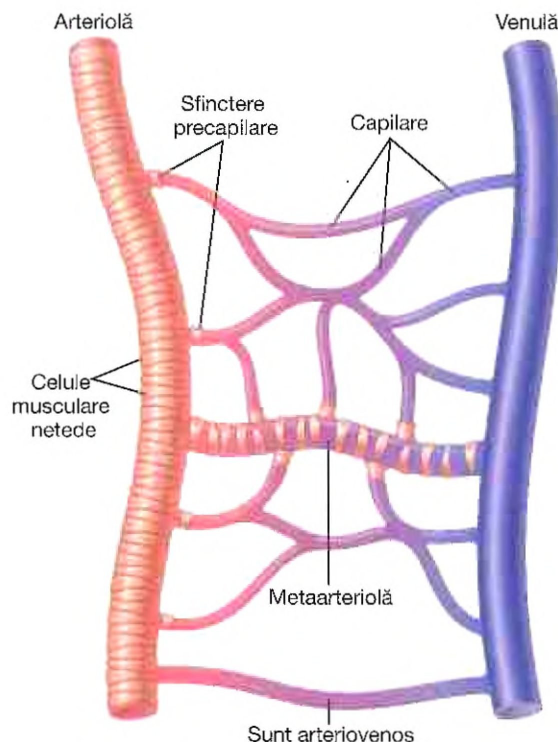


Figura 16-1. Componente ale microcirculației.

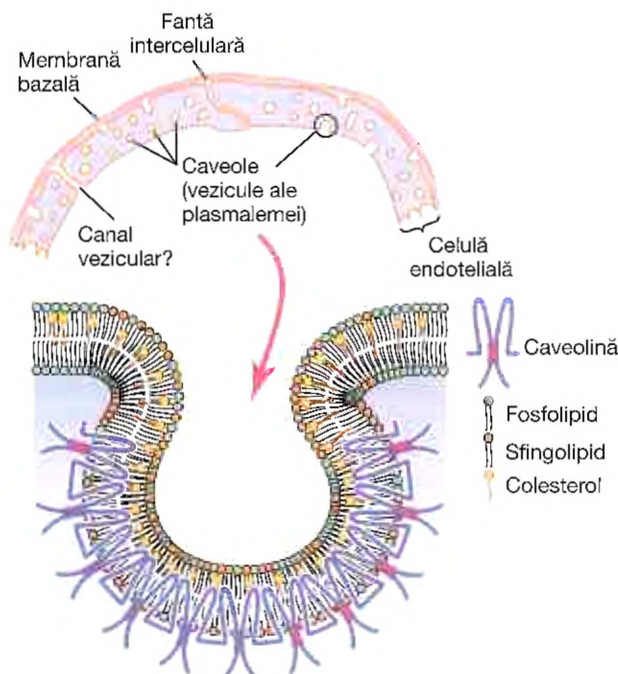


Figura 16-2. Structura peretelui capilar. Trebuie remarcată mai ales *fanta intercelulară* situată la nivelul joncțiunii dintre celulele endoteliale adiacente; se presupune că majoritatea substanțelor hidrosolubile difuzează prin membrana capilară de-a lungul acestor fante. Mici invaginații ale membranei, denumite *caveole*, se crede că au rol în transportul macromoleculelor prin membrana celulară. Caveolele conțin *caveoline* – proteine care interacționează cu colesterolul, iar prin polimerizare formează caveolele.

În celulele endoteliale există, de asemenea, numeroase *vezicule plasmalemale* de dimensiuni mici, denumite și *caveole*. Acestea sunt constituite din oligomeri ai proteinelor denumite *caveoline*, care se asociază cu molecule de *colesterol* și *sfingolipide*. Deși funcțiile caveolelor nu au fost stabilite cu exactitate, se consideră că acestea sunt implicate în *endocitoză* (mecanismul prin care celula înglobează material extracelular) și în *transcitoza* macromoleculelor la interiorul celulelor endoteliale. Caveolele de la nivelul suprafeței celulare par a îngloba volume mici de plasmă sau lichid extracelular conținând proteine plasmatice. Veziculele formate se pot deplasa ulterior cu ușurință prin celula endotelială. Se presupune că unele dintre vezicule se unesc, formând *canale veziculare* de-a lungul întregii celule endoteliale, aspect ilustrat în **Figura 16-2**.

Capilarele anumitor organe prezintă tipuri speciale de "pori". "Porii" capilarelor din anumite organe prezintă caracteristici aparte, ca adaptare la necesitățile particulare ale organelor respective. Unele dintre aceste caracteristici sunt:

1. În *creier, joncțiunile* dintre celulele endoteliale capilare sunt în principal *joncțiuni "strânse"* și permit trecerea spre interiorul și spre exteriorul țesutului cerebral doar a moleculelor extrem de mici, cum sunt apa, oxigenul și dioxidul de carbon.
2. În *ficat* este valabilă reciproca. Fantele dintre celulele endoteliale capilare sunt larg deschise, astfel încât toate substanțele dizolvate în plasmă, inclusiv proteinele plasmatice, pot trece din sânge în țesuturile hepatice.
3. Porii *membranelor capilarelor gastrointestinale* au dimensiuni medii cuprinse între cele caracteristice porilor mușchilor și ficatului.
4. În *capilarele glomerulare ale rinichiului*, numeroase ferestre ovale mici, denumite *fenestrae*, pătrund până în centrul celulelor endoteliale, astfel încât cantități extrem de mari de substanțe cu moleculă mică sau ioni (însă nu și moleculele mari ale proteinelor plasmatice) pot fi filtrate prin glomeruli fără a străbate fantele dintre celulele endoteliale.

FLUXUL SANGVIN PRIN CAPILARE – VASOMOTRICITATEA

În mod obișnuit, fluxul sangvin prin capilare nu este continuu, ci este intermitent, oprindu-se și reluându-se după câteva secunde sau minute. Cauza acestei intermitențe o reprezintă fenomenul numit *vasomotricitate*, care se traduce printr-o contracție intermitentă a metaarteriolelor și a sfincterelor precapilare (și uneori chiar a arteriolelor foarte mici).

Reglarea vasomotricității. Cel mai important factor identificat până acum care influențează gradul de deschidere și închidere a metaarteriolelor și a sfincterelor precapilare este concentrația tisulară a *oxigenului*. Când rata de utilizare tisulară a oxigenului crește și duce la scăderea concentrației

tisulare a oxigenului sub valorile normale, perioadele intermitente de flux sangvin în capilar se succed mai rapid, iar durata fiecărei perioade de flux sangvin se mărește, permițând astfel sângelui capilar să transporte cantități crescute de oxigen (și alte substanțe nutritive) la țesuturi. Acest efect, împreună cu mulți alți factori care controlează fluxul sangvin tisular, este prezentat în Capitolul 17.

Fluxul sangvin mediu în sistemul capilar. Deși fluxul sangvin prin fiecare capilar se face intermitent, există un număr atât de mare de capilare la nivel tisular, încât funcția lor globală se echilibrează. Altfel spus, există o *rată medie a fluxului sangvin* prin fiecare rețea capilară tisulară, o *presiune capilară medie* și o *rată medie de transfer al diverselor substanțe* între sângele capilar și lichidul interstițial înconjurător. În continuare vor fi prezentate aceste valori medii, deși nu trebuie omis faptul că funcțiile ponderate reprezintă în realitate funcțiile a miliarde de capilare individuale, fiecare dintre acestea acționând intermitent, ca răspuns la condițiile locale de la nivel tisular.

SCHIMBURILE DE APĂ, SUBSTANȚE NUTRITIVE ȘI ALTE MOLECULE ÎNTRE SÂNGE ȘI LICHIDUL INTERSTIȚIAL

DIFUZIUNEA PRIN MEMBRANA CAPILARĂ

Difuziunea este de departe cel mai important mijloc prin care substanțele sunt transferate între plasmă și lichidul interstițial. **Figura 16-3** ilustrează acest proces – în timp ce sângele curge de-a lungul capilarului, un număr foarte mare de molecule de apă și de particule dizolvate difuzează într-un sens și în altul prin peretele capilar, asigurând un schimb continuu între lichidul interstițial și plasmă. *Difuziunea este consecința mișcării termice a moleculelor de apă și a substanțelor dizolvate în mediul lichid*; moleculele și ionii de diverse tipuri își schimbă aleator direcția, deplasându-se într-un sens și apoi într-altul.

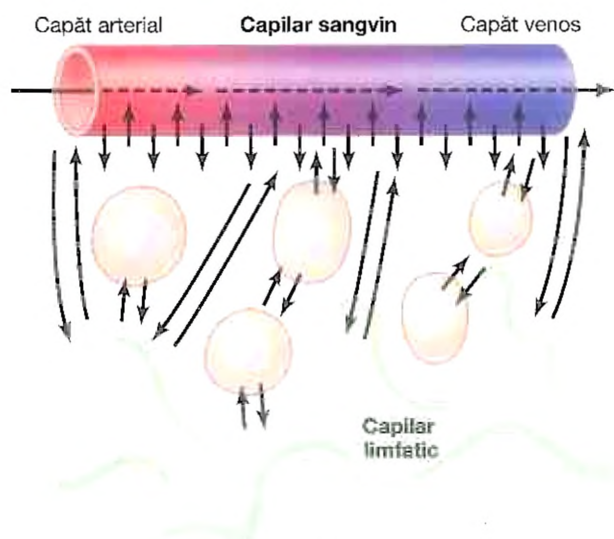


Figura 16-3. Difuziunea moleculelor de lichid și a substanțelor dizolvate între lumenul capilar și compratimentul lichidului interstițial.

Substanțele liposolubile pot difuza direct prin membranele celulare ale endoteliului capilar. Dacă o substanță este liposolubilă, aceasta poate difuza direct prin membranele celulare ale capilarului, fără a mai fi necesar să treacă prin pori. Astfel de substanțe sunt *oxigenul* și *dioxidul de carbon*. Deoarece aceste substanțe trec prin orice zonă a membranei capilare, ratele lor de transport prin membrana capilară sunt mult mai rapide decât ratele substanțelor insolubile în mediu lipidic, cum ar fi ionii de sodiu și glucoza care nu pot trece decât prin pori.

Substanțele hidrosolubile și cele insolubile în lipide difuzează doar prin "porii intercelulari" ai membranei capilare. Multe substanțe necesare țesuturilor sunt solubile în apă, dar nu pot traversa membranele lipidice ale celulelor endoteliale; categoria acestor substanțe include *moleculele de apă, ionii de sodiu, ionii de clor* și *glucoza*. În pofida faptului că spațiile intercelulare nu reprezintă decât 1/1000 din suprafața capilarelor, viteza mișcării termice moleculare la nivelul acestor spații este atât de mare, încât chiar și această suprafață redusă este suficientă pentru a asigura difuziunea unor cantități foarte mari de apă și substanțe hidrosolubile la nivelul porilor. Pentru a oferi o idee asupra rapidității difuziunii acestor substanțe, *rata de difuziune a moleculelor de apă prin membrana capilară este de aproximativ 80 de ori mai mare decât rata de curgere liniară a plasmei de-a lungul capilarului.* Altfel spus, apa din plasmă este schimbată cu apa din lichidul interstițial de 80 de ori până când fluxul plasmatic reușește să străbată lumenul capilarului în întregime.

Efectul dimensiunilor moleculelor asupra difuziunii la nivelul porilor. Lățimea porilor intercelulari este de 6-7 nanometri, de 20 de ori mai mare decât diametrul moleculei de apă, care în mod normal este cea mai mică moleculă capabilă să traverseze porii capilarelor. Diametrele proteinelor plasmatice, însă, sunt ușor mai mari decât lățimea porilor. Alte substanțe, cum sunt ionii de sodiu, ionii de clor, glucoza și ureea, au diametre intermediare. Prin urmare, permeabilitatea porilor capilari pentru diferite substanțe variază în funcție de diametrele acestor molecule.

Tabelul 16-1 prezintă permeabilitățile relative ale porilor capilari din mușchiul scheletic pentru substanțele întâlnite frecvent, demonstrând, spre exemplu, că permeabilitatea pentru moleculele de glucoză reprezintă 0,6 din permeabilitatea pentru moleculele de apă, în timp ce permeabilitatea pentru moleculele de albumină este extrem de redusă – doar 1/1000 din cea pentru moleculele de apă.

În acest moment al prezentării trebuie să atragem atenția asupra anumitor aspecte. Capilarele prezintă variații extrem de mari ale permeabilității, în funcție de țesut. De exemplu, membranele capilarelor sinusoide hepatice sunt atât de permeabile, încât permit chiar și trecerea liberă a proteinelor

Tabelul 16-1 Permeabilitatea relativă a porilor capilari din structura mușchiului scheletic pentru molecule de diferite dimensiuni

Substanță	Greutate moleculară	Permeabilitate
Apă	18	1,00
NaCl	58,5	0,96
Uree	60	0,8
Glucoză	180	0,6
Sucroză	342	0,4
Inulină	5000	0,2
Mioglobină	17.600	0,03
Hemoglobină	68.000	0,01
Albumină	69.000	0,001

Date preluate din Pappenheimer JR: Passage of molecules through capillary walls. Physiol Rev 33: 387, 1953.

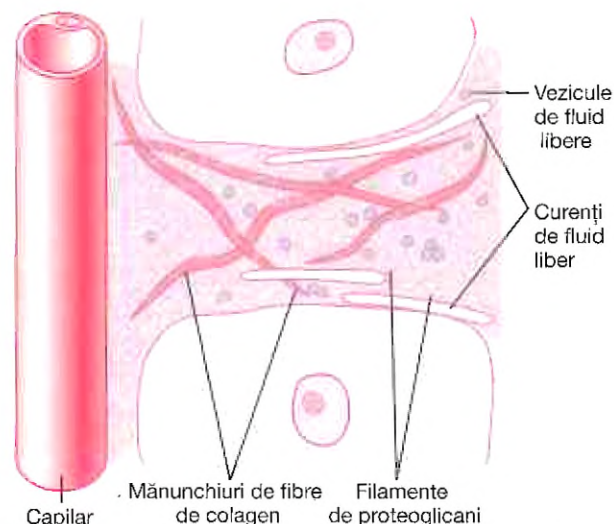


Figura 16-4. Structura interstițiului. Filamentele de proteoglicani sunt răspândite în toate spațiile dintre mănunchiurile de fibre de colagen. Uneori pot apărea și vezicule libere de lichid și mici cantități de lichid liber sub formă de pârâiașe.

plasmatice, aproape la fel de ușor ca și pasajul moleculelor de apă și al altor substanțe. De asemenea, permeabilitatea membranei glomerulare renale pentru apă și electroliți este de aproximativ 500 de ori mai mare decât permeabilitatea capilarelor musculare, însă acest lucru nu este valabil și pentru proteinele plasmatice; în cazul acestora, permeabilitatea este redusă, similar altor țesuturi și organe. Când vom studia aceste organe, va fi clar de ce anumite țesuturi necesită un grad mai mare de permeabilitate decât altele. De exemplu, un grad mai mari de permeabilitate capilară este necesar la nivelul ficatului, în vederea transferului unor cantități foarte mari de substanțe nutritive între sânge și celulele parenchimatoase hepatice, și la nivelul rinichilor, pentru a permite filtrarea unor cantități mari de lichid în vederea formării urinei.

Efectul diferenței de concentrație asupra ratei nete de difuziune prin membrana capilară. Rata "netă" de difuziune a unei substanțe prin orice membrană este proporțională cu *diferența de concentrație a substanței* de o parte și de cealaltă a membranei. Altfel spus, cu cât diferența dintre concentrațiile unei substanțe de o parte și alta a membranei capilare este mai mare, cu atât va crește mișcarea netă unidirecțională a substanței prin membrană. De exemplu, concentrația oxigenului în sângele capilar este în mod normal mai mare decât în lichidul interstițial. Prin urmare, cantități mari de oxigen se deplasează în mod normal din sânge spre țesuturi. Dimpotrivă, concentrația dioxidului de carbon este mai mare în țesuturi decât în sânge, ceea ce determină trecerea excesului de dioxid de carbon în sânge și îndepărtarea lui din țesuturi.

Ratele difuziunii prin membranele capilare ale celor mai importante substanțe din punct de vedere nutritiv sunt atât de mari, încât diferențe mici de concentrație sunt suficiente pentru a asigura un transfer mai mult decât adecvat între plasmă și lichidul interstițial. De exemplu, concentrația oxigenului în lichidul interstițial din imediata vecinătate a capilarului este doar cu câteva procente mai mică decât la nivelul plasmei, însă această diferență mică determină transferul din sânge în spațiile interstițiale al unei cantități de oxigen suficiente pentru a acoperi necesarul de oxigen al metabolismului tisular, ridicându-se uneori, în condițiile unei activități susținute a corpului, la câțiva litri de oxigen pe minut.

INTERSTIȚIUL ȘI LICHIDUL INTERSTIȚIAL

Aproape o șesime din volumul total al organismului este reprezentat de spațiile dintre celule, care sunt denumite generic *interstițiu*. Lichidul existent în aceste spații poartă numele de *lichid interstițial*.

Structura interstițiului este prezentată în **Figura 16-4**. Acesta conține două tipuri principale de structuri solide: (1) *mănunchiurile de fibre de colagen* și (2) *filamentele de proteoglicani*. Mănunchiurile de fibre de colagen se întind pe distanțe lungi în interstițiu. Acestea sunt extrem de puternice și asigură cea mai mare parte a rezistenței tensionale a țesutului respectiv. Filamentele de proteoglicani sunt molecule extrem de subțiri, spiralate sau răsucite, alcătuite în proporție de 98% din *acid hialuronic* și 2% din proteine. Aceste molecule sunt atât de subțiri încât nu pot fi detectate la microscopia optică, fiind greu de surprins chiar și la microscopie electronică. Cu toate acestea, ele formează un covor de filamente reticulare fine descris cu un "desiș".

"Gelul" interstițial. Lichidul interstițial rezultă în urma filtrării și a difuziunii din capilare. Acesta conține aproape aceiași constituenți ca și plasma, însă concentrațiile proteinelor sunt mult mai mici, deoarece proteinele nu

străbat porii capilarelor cu aceeași ușurință. Lichidul interstițial este localizat în principal în spațiile extrem de mici dintre filamentele de proteoglicani. Această combinație a filamentelor de proteoglicani cu lichidul dintre ele are aspectul unui *gel* și de aceea poartă denumirea de *gel tisular*.

Din cauza numărului mare de filamente de proteoglicani, *lichidul străbate cu dificultate* gelul tisular. În schimb, *lichidul difuzează* prin gel; altfel spus, el deplasează moleculă cu moleculă dintr-un loc într-altul prin mișcare termică, și nu în grupuri moleculare mari.

Difuziunea prin gel se realizează la o viteză egală cu 95-99% din viteza difuziunii prin lichid liber. Pe distanțe scurte, între capilare și celule, această difuziune permite transportul interstițial rapid nu doar al moleculelor de apă, ci și al electroliților, substanțelor nutritive cu greutate moleculară mică, reziduurilor celulare, oxigenului, dioxidului de carbon etc.

Lichidul "liber" din interstițiu. Deși cea mai mare parte a lichidului din interstițiu este în mod normal sechestrat în gelul tisular, ocazional se formează *pârâiașe cu lichid "liber"* și *mici vezicule cu lichid liber*, ceea ce înseamnă că lichidul în cauză nu este legat de moleculele de proteoglicani și, prin urmare, poate curge liber. Dacă în sângele circulant se injectează un colorant, se poate observa pătrunderea lui în pârâiașele interstițiale, de regulă curgând de-a lungul suprafețelor fibrelor de colagen sau de-a lungul suprafețelor celulare.

Cantitatea de lichid "liber" prezent în țesuturile *normale* este mică, în mod obișnuit sub 1%. În schimb, când se instalează *edemul tisular, aceste pungi sau pârâiașe de lichid liber se măresc considerabil*, până când jumătate sau mai mult din lichidul de edem devine lichid liber, independent de filamentele de proteoglicani.

FILTRAREA LICHIDIANĂ PRIN CAPILARE ESTE CONDIȚIONATĂ DE PRESIUNILE HIDROSTATICĂ ȘI COLOID-OSMOTICĂ, PRECUM ȘI DE COEFICIENTUL DE FILTRARE CAPILARĂ

Presiunea hidrostatică din capilare tinde să forțeze ieșirea lichidului și a substanțelor dizolvate în acesta prin porii capilarelor în spațiul interstițial. În schimb, presiunea osmotică determinată de proteinele plasmatice (denumită *presiune coloid-osmotică*) tinde să atragă lichidul din spațiile interstițiale în sânge prin osmoză. Această presiune osmotică exercitată de proteinele plasmatice împiedică în mod normal pierderea semnificativă de lichid din sânge în spațiile interstițiale.

Sistemul limfatic are și el un rol important, contribuind la reîntoarcerea în circulație a unor cantități mici de proteine și lichid care trece din sânge în spațiile interstițiale. În continuarea acestui capitol vor fi prezentate mecanismele care controlează atât filtrarea capilară, cât și fluxul limfatic, ambele acționând pentru reglarea volumului plasmatic și a volumului lichidului interstițial.

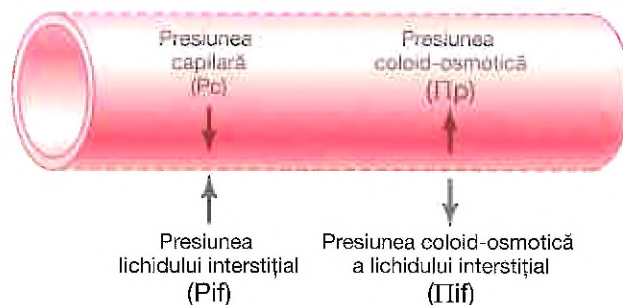


Figura 16-5. Presiunea lichidului și presiunea coloid-osmotică acționează la nivelul membranei capilare, având tendința de a împinge lichidul prin porii membranari fie spre exterior, fie spre interior.

Forțele hidrostatice și coloid-osmotice determină transferul de lichid prin membrana capilară. **Figura 16-5** ilustrează cele patru forțe primare care condiționează deplasarea componentei lichidiene din sânge în lichidul interstițial sau în sens opus. Aceste forțe, numite "forțe Starling" în onoarea fiziologului Ernest Starling care le-a demonstrat pentru prima dată importanța, sunt:

1. *Presiunea capilară* (Pc), care tinde să împingă lichidul prin membrana capilară *spre exterior*.
2. *Presiunea lichidului interstițial* (Pif), care tinde să împingă lichidul prin membrana capilară *spre interior* când Pif este pozitivă și spre exterior când Pif este negativă.
3. *Presiunea coloid-osmotică din plasmă* (Πp), care tinde să producă osmoza lichidului prin membrana capilară *către interior*.
4. *Presiunea coloid-osmotică a lichidului interstițial* (Πif), care tinde să determine osmoza lichidului prin membrana capilară *către exterior*.

Dacă suma acestor forțe (adică *presiunea netă de filtrare*) este pozitivă, atunci va exista o *filtrare lichidiană* netă prin capilare. Dacă suma forțelor Starling este negativă, se va produce o *absorbție lichidiană* netă din spațiile interstițiale în capilare. Presiunea netă de filtrare (PNF) se calculează astfel:

$$PNF = Pc - Pif - \Pi p + \Pi if$$

După cum se va discuta ulterior, PNF este ușor pozitivă în condiții normale, producând o filtrare lichidiană din capilare în spațiul interstițial în majoritatea organelor. Rata filtrării lichidiene la nivelul unui țesut este de asemenea condiționată de numărul și de mărimea porilor fiecărui capilar, precum și de numărul capilarelor prin care există flux sangvin. De regulă, acești factori sunt exprimați împreună sub forma *coeficientului de filtrare capilară* (K_f). Prin urmare, K_f este o măsură a capacității membranelor capilare de a filtra apa la o anumită PNF și se exprimă în mod obișnuit în ml/min per mmHg presiune netă de filtrare.

Rata filtrării lichidiene la nivel capilar se calculează astfel:

$$Filtrare = K_f \times PNF$$

În subcapitolele următoare se va discuta în detaliu fiecare dintre forțele care condiționează rata filtrării lichidiene la nivel capilar.

PRESIUNEA HIDROSTATICĂ LA NIVEL CAPILAR

Pentru determinarea presiunii hidrostatice la nivel capilar au fost utilizate diferite metode experimentale: (1) *canularea directă a capilarelor cu ajutorul unei micropipete,* care a indicat o presiune capilară medie de aproximativ 25 mmHg în anumite țesuturi, cum sunt mușchiul scheletic și intestinul, și (2) *măsurarea funcțională indirectă a presiunii capilare,* care a indicat o presiune capilară medie de aproximativ 17 mmHg la nivelul acestor țesuturi.

Metoda micropipetei pentru măsurarea presiunii capilare. Pentru măsurarea presiunii dintr-un capilar prin canulare, se introduce o pipetă microscopică din sticlă direct în lumenul capilar, iar presiunea se determină cu ajutorul unui sistem micromanometric corespunzător. Folosind această metodă, s-au măsurat presiunile din capilare la animale de laborator și în ansele capilare din structura eponichiului la om. Aceste măsurători au indicat presiuni de 30-40 mmHg la capetele arteriale ale capilarelor, de 10-15 mmHg la capetele venoase și de 25 mmHg la mijlocul capilarelor.

La nivelul anumitor capilare, cum sunt *capilarele glomerulare* din rinichi, presiunile măsurate prin metoda micropipetei sunt mult mai ridicate, având o valoare medie de aproximativ 60 mmHg. La nivelul *capilarelor peritubulare,* în schimb, presiunea hidrostatică atinge o medie de numai 13 mmHg. Astfel, valorile presiunilor hidrostatice din capilarele aflate în diverse țesuturi sunt extrem de variabile, depinzând de tipul de țesut și de starea fiziologică.

Metoda izogravimetrică pentru măsurarea indirectă a presiunii capilare "funcționale". **Figura 16-6** prezintă o metodă *izogravimetrică* de măsurare indirectă a presiunii capilare. Această figură ilustrează o bucată de intestin susținută de brațul unei balanțe izogravimetrice. Se perfuzează sânge prin vasele peretelui intestinal. Când presiunea arterială scade, scăderea corespunzătoare a presiunii capilare permite presiunii osmotice a proteinelor plasmatice să producă absorbție lichidiană din peretele intestinal, ceea ce determină scăderea greutății intestinului. Acest lucru produce imediat dezechilibrarea brațului balanței. Pentru a preveni această scădere în greutate, presiunea venoasă este crescută suficient de mult încât să prevină efectul scăderii presiunii arteriale. Cu alte cuvinte, presiunea capilară este menținută la un nivel constant în timp ce (1) presiunea arterială este redusă, iar (2) presiunea venoasă este mărită.

Graficul din partea inferioară a figurii prezintă modificările presiunii arteriale și ale celei venoase, care anulează modificările greutății. Liniile arterială și venoasă se intersectează la nivelul valorii de 17 mmHg. Așadar, presiunea capilară trebuie să fi rămas la acest nivel de 17 mmHg în timpul manevrelor efectuate; în caz contrar, prin pereții capilarului s-ar fi produs fie filtrare, fie absorbție lichidiană. Deci, măsurată pe cale indirectă, presiunea capilară "funcțională" la nivelul acestui țesut este de aproximativ 17 mmHg.

Este evident că prin metoda izogravimetrică, cu ajutorul căreia se determină presiunea capilară care echilibrează

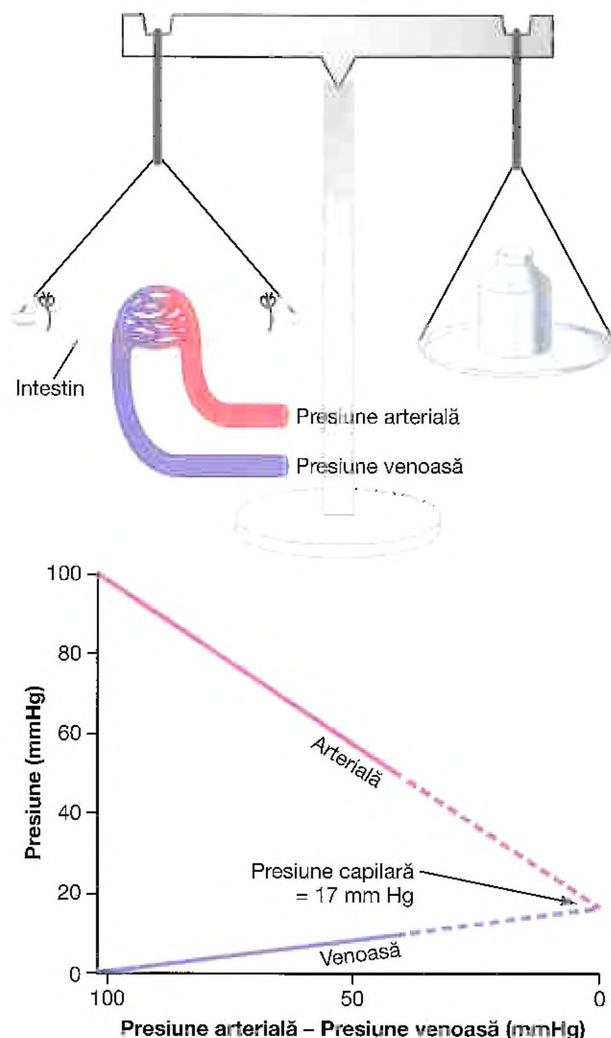


Figura 16-6. Metoda izogravimetrică pentru măsurarea presiunii capilare.

toate forțele capabile să împingă lichidul în interiorul sau în exteriorul capilarelor, se obține o valoare mai mică decât cea obținută direct prin metoda micropipetei. Unul dintre cele mai importante motive care justifică apariția acestei diferențe este reprezentat de faptul că filtrarea lichidului de la nivelul capilarelor nu este perfect contrabalansată de reabsorbția din majoritatea țesuturilor. Lichidul filtrat în exces din ceea ce se reabsoarbe este eliminat prin intermediul vaselor limfatice în majoritatea țesuturilor. În capilarele glomerulare din rinichi, un volum foarte mare de lichid, aproximativ 125 ml/min, se filtrează în mod continuu.

PRESIUNEA HIDROSTATICĂ A LICHIDULUI INTERSTIȚIAL

Există mai multe metode pentru determinarea presiunii hidrostatice a lichidului interstițial, fiecare furnizând valori ușor diferite, în funcție de metoda utilizată și de țesutul la nivelul căruia se efectuează măsurătoarea. În țesutul lax subcutanat, valorile presiunii lichidului interstițial furnizate prin diverse metode sunt în general cu câțiva milimetri

coloană de mercur mai mici decât presiunea atmosferică, cu alte cuvinte sunt *valori negative ale presiunii lichidului interstițial*. În alte țesuturi înconjurate de capsule, spre exemplu la nivelul rinichilor, presiunea lichidului interstițial este în general *pozitivă* (adică mai mare decât presiunea atmosferică). Cele mai des folosite metode au fost (1) canularea directă cu ajutorul unei micropipete, (2) măsurarea presiunii prin implantarea unor capsule perforate și (3) măsurarea presiunii cu ajutorul unui tampon de bumbac introdus în țesut. Prin utilizarea acestor metode se obțin valori diferite ale presiunii hidrostatice, chiar și la nivelul aceluiași țesut.

Măsurarea presiunii lichidului interstițial cu ajutorul unei micropipete. Același tip de micropipetă utilizat pentru măsurarea presiunii capilare poate fi folosit în anumite țesuturi și pentru determinarea presiunii lichidului interstițial. Vârful micropipetei are un diametru de aproximativ 1 micron și, chiar în aceste condiții, este de cel puțin 20 de ori mai mare decât dimensiunile spațiilor dintre filamentele de proteoglicani din interstițiu. De aceea, presiunea măsurată este foarte probabil presiunea compartimentului de lichid liber.

Presiunile măsurate prin metoda micropipetei s-au încadrat între –2 și +2 mmHg în țesuturile *laxe*, cum este tegumentul, dar în majoritatea cazurilor s-au situat în medie sub valoarea presiunii atmosferice.

Măsurarea presiunii lichidului liber interstițial cu ajutorul implantului de capsule goale perforate. Presiunea lichidului liber interstițial măsurată cu ajutorul acestei metode, care presupune introducerea în țesutul *lax* subcutanat normal a unor capsule cu diametrul de 2 centimetri, are o valoare medie de –6 mmHg. Folosind însă capsule mai mici, valorile obținute nu diferă cu mult de –2 mmHg, adică valoarea obținută cu ajutorul micropipetei.

Presiunile lichidului interstițial în țesuturile bine încapsulate. Unele țesuturi din organism sunt înconjurate de structuri rigide, cum ar fi cutia craniană din jurul encefalului, capsula fibroasă perirenală, teaca fibroasă din jurul mușchilor și sclerotica din jurul globului ocular. În majoritatea acestor cazuri, indiferent de metoda de măsurare utilizată, presiunile lichidului interstițial sunt pozitive. Totuși, aceste presiuni ale lichidului interstițial sunt invariabil mai mici decât presiunile din exteriorul țesuturilor respective, ca urmare a încapsulării lor. De exemplu, presiunea lichidului cefalorahidian din jurul encefalului la un animal aflat în decubit lateral este în medie de +10 mmHg, în timp ce *presiunea lichidului interstițial encefalic* ajunge în medie la +4 până la +6 mmHg. La nivelul rinichilor, presiunea capsulei perirenale este în medie de aproximativ +13 mmHg, în timp ce *presiunea lichidului interstițial renal* ajunge în medie la aproximativ +6 mmHg. Astfel, dacă se ține cont de faptul că presiunea exercitată asupra tegumentului este presiunea atmosferică, considerată a avea valoarea zero, se poate formula o regulă generală potrivit căreia presiunea normală a lichidului interstițial este în mod obișnuit cu câțiva milimetri coloană de mercur mai negativă decât presiunea care înconjoară fiecare țesut.

În majoritatea cavităților naturale ale organismului unde există lichid liber în echilibru dinamic cu lichidele interstițiale, presiunile măsurate au fost negative. Unele dintre acestea sunt următoarele:

- Cavitatea pleurală: –8 mmHg
- Cavitățile sinoviale articulare: –4 până la –6 mmHg
- Spațiul epidural: –4 până la –6 mmHg

Rezumat: valoarea presiunii lichidului interstițial din țesutul lax subcutanat este în general subatmosferică. Deși metodele menționate anterior oferă valori ușor diferite ale presiunii lichidului interstițial, majoritatea fiziologilor consideră că valoarea presiunii lichidului interstițial din țesutul *lax* subcutanat este, în condiții normale, ușor subatmosferică, având valoarea medie de aproximativ –3 mmHg.

Activitatea de pompă a sistemului limfatic reprezintă cauza principală a presiunii negative a lichidului interstițial. Sistemul limfatic este prezentat în continuarea acestui capitol, însă mai întâi trebuie înțeles rolul lui în determinarea presiunii lichidului interstițial. Sistemul limfatic este un sistem "de curățare", care îndepărtează excesul lichidian, excesul de molecule proteice, reziduurile și alte substanțe din spațiile tisulare. În mod normal, când lichidul pătrunde în capilarele limfatice terminale, pereții vaselor limfatice se contractă automat timp de câteva secunde și pompează lichidul în circulația sangvină. Întregul proces generează presiunea ușor negativă care a fost măsurată în lichidul din spațiile interstițiale.

PRESIUNEA COLOID OSMOTICĂ A PLASMEI

Proteinele din plasmă generează presiunea coloid-osmotică. În discuția generală din Capitolul 4 despre presiunea osmotică s-a subliniat faptul că doar moleculele sau ionii care nu reușesc să treacă prin porii membranei semipermeabile exercită presiune osmotică. Deoarece proteinele sunt singurii constituenți dizolvați în plasmă și în lichidul interstițial care nu pot trece cu ușurință prin porii capilari, ele generează presiunea osmotică de o parte și de cealaltă a membranei capilare. Pentru a deosebi această presiune osmotică de presiunea care apare la nivelul membranei celulare, ea este denumită fie *presiune coloid-osmotică*, fie *presiune oncotică*. Termenul de presiune "coloid"-osmotică provine din faptul că o soluție proteică este asemănătoare cu o soluție coloidală, cu toate că aceasta este de fapt o soluție moleculară propriu-zisă.

Valorile normale ale presiunii coloid-osmotice a plasmei. Presiunea coloid-osmotică a plasmei pentru un om sănătos este în medie de aproximativ 28 mmHg; 19 mmHg sunt generați de efectele moleculare ale proteinelor dizolvate, iar 9 mmHg de *efectul Donnan* – adică, presiunea osmotică suplimentară produsă de sodiu, potasiu și alți cationi sechestrați de către proteine la nivelul plasmei.

Efectul diferitelor proteine plasmatice asupra presiunii coloid-osmotice. Proteinele plasmatice sunt un amestec de albumină, globuline și fibrinogen, având greutatatea moleculară medie de aproximativ 69.000, 140.000 și respectiv 400.000. Astfel, 1 gram de globulină conține doar jumătate din numărul de molecule al unui gram de albumină, iar un gram de fibrinogen conține numai a șasea parte din numărul de molecule al unui gram de albumină. Din discuția generală din Capitolul 4 despre presiunea osmotică trebuie reamintit că aceasta este determinată de *numărul moleculelor* dizolvate într-un lichid și nu de masa moleculelor respective. Prin urmare, aplicând corecția pentru numărul de molecule și nu pentru masă, următorul tabel furnizează concentrațiile relative în masă (g/dl) ale diferitelor tipuri de proteine din plasma normală, respectiv aportul acestora la presiunea coloid-osmotică totală a plasmei (Πp).

	g/dl	Πp (mm Hg)
Albumină	4,5	21,8
Globuline	2,5	6,0
Fibrinogen	0,3	0,2
Total	7,3	28,0

Astfel, aproximativ 80% din presiunea coloid-osmotică a plasmei este generată de albumină, 20% de globuline și aproape deloc de fibrinogen. Prin urmare, din punctul de vedere al dinamicii fluidelor capilare și tisulare, albumina deține rolul cel mai important.

PRESIUNEA COLOID-OSMOTICĂ A LICHIDULUI INTERSTIȚIAL

Deși mărimea unui por capilar normal nu depășește dimensiunile proteinelor plasmatice, acest lucru nu este valabil pentru toți porii. De aceea, cantități mici de proteine plasmatice reușesc să se scurgă în spațiile interstițiale prin pori și prin transcitoză în vezicule mici.

Cantitatea totală de proteine din cei 12 litri de lichid interstițial din organism este ușor mai mare decât cantitatea totală a proteinelor din plasmă, însă, având în vedere faptul că acest volum este de patru ori mai mare decât volumul plasmatic, *concentrația* medie a proteinelor din lichidul interstițial reprezintă în mod obișnuit numai 40% din cea plasmatică, sau aproximativ 3 g/dl. Din punct de vedere cantitativ, presiunea coloid-osmotică medie a lichidului interstițial pentru această concentrație de proteine este de aproximativ 8 mmHg.

SCHIMBUL DE LICHIDE PRIN MEMBRANA CAPILARĂ

După ce au fost discutați factorii care influențează mișcarea lichidului prin membrana capilară, se pot corobora acești factori pentru a vedea cum reușește sistemul capilar să mențină o distribuție normală a volumului lichidian între plasmă și lichidul interstițial.

Presiunea arterială medie la capătul arterial al capilarului este cu 15-25 mmHg mai mare decât la capătul venos. Din cauza acestei diferențe, lichidul este "filtrat" în exteriorul capilarului la nivelul capătului arterial al acestuia, dar este reabsorbit în capilar la nivelul capătului venos. Astfel, o cantitate mică de lichid "circulă" prin țesuturi între capătul arterial și cel venos al capilarului. În continuare este prezentată dinamica acestei circulații.

Analiza forțelor care determină filtrarea de la capătul arterial al capilarului. Mai jos sunt prezentate forțele în mod obișnuit active la nivelul *capătului arterial* al capilarului, care determină mișcarea lichidului prin membrana capilară:

	mm Hg
Forțe care tind să mobilizeze lichidul spre exterior	
Presiunea capilară (capătul arterial al capilarului)	30
Presiunea *negativă* a lichidului interstițial liber	3
Presiunea coloid-osmotică a lichidului interstițial	8
TOTAL FORȚĂ SPRE EXTERIOR	41
Forțe care tind să mobilizeze lichidul spre interior	
Presiunea coloid-osmotică a plasmei	28
TOTAL FORȚĂ SPRE INTERIOR	28
Suma forțelor	
Spre exterior	41
Spre interior	28
FORȚĂ NETĂ SPRE EXTERIOR (LA CAPĂTUL ARTERIAL)	13

Astfel, suma forțelor de la capătul arterial al capilarului indică o *presiune netă de filtrare* de 13 mmHg, care tinde să împingă lichidul prin porii capilari.

Această presiune de filtrare de 13 mmHg determină, în medie, filtrarea unei cantități de 1/200 din plasma sângelui circulant la nivelul capătului arterial al capilarelor în spațiile interstițiale de fiecare dată când sângele trece prin capilare.

Analiza forțelor care determină filtrarea de la capătul venos al capilarului. Presiunea sangvină redusă de la capătul venos al capilarului modifică echilibrul de forțe în favoarea absorbției după cum urmează:

Forțe care tind să mobilizeze lichidul spre interior	mm Hg
Presiunea coloid-osmotică a plasmei	28
TOTAL FORȚĂ SPRE INTERIOR	28
Forțe care tind să mobilizeze lichidul spre exterior	
Presiunea capilară (capătul venos al capilarului)	10

Forțe care tind să mobilizeze lichidul spre interior	mm Hg
Presiunea *negativă* a lichidului interstițial liber	3
Presiunea coloid-osmotică a lichidului interstițial	8
TOTAL FORȚĂ SPRE EXTERIOR	21
Suma forțelor	
Spre interior	28
Spre exterior	21
FORȚĂ NETĂ SPRE INTERIOR	7

Astfel, forța care determină deplasarea lichidului spre capilar, cu valoare de 28 mmHg, este mai mare decât forța care se opune reabsorbției, cu valoare de 21 mmHg. Diferența de 7 mmHg reprezintă *presiunea netă de reabsorbție* la capetele venoase ale capilarelor. Această presiune de reasborbție este considerabil mai mică decât presiunea de filtrare la capătul arterial al capilarelor, dar capilarele venoase fiind mai numeroase și mai permeabile decât capilarele arteriale, este necesară o presiune de reabsorbție mai mică pentru a împinge lichidul spre interiorul vaselor.

Presiunea de reabsorbție determină reabsorbția la nivelul capătului venos a nouă zecimi din lichidul filtrat la nivelul capetelor arteriale. Restul de o zecime este preluat de vasele limfatice și se reîntoarce în circulația sangvină.

ECHILIBRUL STARLING ÎN CAZUL SCHIMBULUI CAPILAR

În urmă cu mai mult de un secol, Ernest Starling sublinia că, în condiții normale, la nivelul majorității membranelor capilare există o stare de echilibru aproape perfect. Altfel spus, cantitatea de lichid filtrată la nivelul capătului arterial al capilarului este aproape egală cu aceea a lichidului reîntors în circulație prin reabsorbție. Dezechilibrul ușor care apare este generat de cantitățile de lichid care se reîntorc în circulație pe calea vaselor limfatice.

Tabelul următor cuprinde principiile echilibrului Starling. În cazul acestui tabel, presiunile din capilarele arteriale și venoase sunt ponderate, pentru a se putea calcula presiunea capilară *funcțională* medie pe întreaga lungime a vasului capilar. Valoarea calculată a acesteia este de 17,3 mmHg.

Forțe medii care tind să împingă lichidul spre exterior	mm Hg
Presiunea capilară medie	17,3
Presiunea *negativă* a lichidului interstițial	3,0
Presiunea coloid-osmotică a lichidului interstițial	8,0
TOTAL FORȚĂ SPRE EXTERIOR	28,3
Forțe medii care tind să împingă lichidul spre interior	**mm Hg**
Presiunea coloid-osmotică a plasmei	28,0
TOTAL FORȚĂ SPRE INTERIOR	28,0
Suma forțelor medii	
Spre exterior	28,3
Spre interior	28,0
FORȚĂ NETĂ SPRE EXTERIOR	0,3

Astfel, pentru întreaga circulație capilară există un echilibru aproape perfect între totalul forțelor care acționează spre exterior, adică 28,3 mmHg și totalul forțelor care acționează spre interior, adică 28 mmHg. Dezechilibrul ușor de forțe, cu valoarea de 0,3 mmHg, generează un mic surplus de filtrare lichidiană spre spațiile interstițiale și nu reabsorbție. Acest mic surplus de filtrare poartă denumirea de *filtrare netă*, și reprezintă lichidul care se întoarce în circulație pe cale limfatică. Rata normală a filtrării nete *la nivelul întregului corp*, fără a include rinichii, este de numai 2 ml/min.

COEFICIENTUL DE FILTRARE CAPILARĂ

În exemplul anterior, un dezechilibru net mediu de 0,3 mmHg al forțelor de la nivelul membranei capilare determină în întregul organism filtrare lichidiană netă de 2 ml/min. Raportând această valoare la fiecare milimetru coloană de mercur al dezechilibrului, se obține o rată a filtrării nete pentru întregul organism de 6,67 mililitri de lichid pe minut pe milimetru coloană de mercur. Valoarea obținută reprezintă *coeficientul de filtrare* capilară sistemică.

Coeficientul de filtrare poate fi exprimat și pentru segmente separate ale corpului, sub formă de rată a filtrării pe minut pe milimetru coloană de mercur pe 100 grame de țesut. În acest fel, coeficientul de filtrare tisular mediu este de aproximativ 0,01 ml/min/mmHg/100 g de țesut. Însă, din cauza diferențelor marcate de permeabilitate capilară între diversele țesuturi, valoarea coeficientului variază de peste 100 de ori. Acesta este foarte scăzut la nivel cerebral și muscular, moderat crescut pentru țesutul subcutanat, crescut la nivel intestinal și extrem de crescut în ficat și glomerulul renal, unde porii sunt fie numeroși, fie larg deschiși. Conform aceluiași model, trecerea proteinelor prin membrana capilară este de asemenea foarte variabilă. Concentrația proteinelor din lichidul interstițial muscular este de aproximativ 1,5 g/dl; în țesutul subcutanat, de 2 g/dl; la nivel intestinal, de 4 g/dl; iar în ficat, de 6 g/dl.

Efectul dezechilibrului anormal de forțe la nivelul membranei capilare. Dacă presiunea capilară medie crește peste 17 mmHg, forța netă care tinde să determine filtrarea fluidului în spațiile tisulare crește. Astfel, o creștere de 20 mmHg a presiunii capilare medii determină creșterea presiunii nete de filtrare de la 0,3 mmHg la 20,3 mmHg, ceea ce produce o filtrare lichidiană netă în spațiile interstițiale de 68 de ori mai mare decât în mod normal. Pentru a preveni acumularea excesivă de lichid în aceste spații ar fi necesar un flux lichidian de 68 de ori mai mare prin sistemul limfatic,

adică o cantitate de 2-5 ori mai mare decât valoarea maximă pe care vasele limfatice o pot transporta. Ca rezultat, lichidul începe să se acumuleze în spațiile interstițiale, iar consecința este apariția edemului.

În schimb, când presiunea capilară scade foarte mult, în locul filtrării nete se produce reabsorbția netă a lichidului în capilare, iar volumul sangvin crește pe seama volumului lichidului interstițial. Aceste efecte de dezechilibru la nivelul membranei capilare sunt discutate în Capitolul 25, în legătură cu dezvoltarea diverselor tipuri de edem.

SISTEMUL LIMFATIC

Sistemul limfatic este o cale accesorie prin care lichidul poate circula din spațiile interstițiale spre sânge. În mod esențial, limfaticele pot transporta proteine și particule mari din spațiile tisulare, niciunele dintre acestea neputând fi îndepărtate prin absorbție directă în capilarele sangvine. Această reîntoarcere a proteinelor în sânge de la nivelul spațiilor interstițiale reprezintă o funcție esențială, în absența căreia decesul se instalează în decurs de aproximativ 24 de ore.

CANALELE LIMFATICE ALE ORGANISMULUI

Aproape toate țesuturile corpului dețin canale limfatice speciale care drenează surplusul lichidian din spațiile interstițiale. Excepțiile includ porțiunile superficiale ale tegumentului, sistemul nervos central, endomisiumul muscular și oasele. Însă, chiar și aceste țesuturi prezintă ducte interstițiale mici numite *prelimfatice* prin care circulă lichid interstițial; acest lichid drenează în cele din urmă în vase limfatice sau, în cazul creierului, în lichidul cefalorahidian și ulterior direct în sânge.

În mod esențial, toate vasele limfatice din jumătatea inferioară a corpului drenează în cele din urmă în *ductul toracic*, care la rândul lui se varsă în sistemul sangvin venos la nivelul confluenței dintre vena jugulară internă *stângă* și vena subclavie stângă, după cum este ilustrat și în **Figura 16-7**.

Limfa din partea stângă a extremității cefalice, din membrul superior stâng și din unele porțiuni toracice drenează de asemenea în ductul toracic înaintea vărsării acestuia în vene.

Limfa din partea dreaptă a gâtului și a extremității cefalice, din membrul superior drept și din unele porțiuni ale jumătății drepte a toracelui drenează în *ductul limfatic drept* (mult mai mic decât ductul toracic), care se golește în sistemul sangvin venos la nivelul confluenței dintre vena subclavie *dreaptă* și vena jugulară internă de aceeași parte.

Capilarele limfatice terminale și permeabilitatea acestora. Cea mai mare parte a lichidului filtrat la nivelul

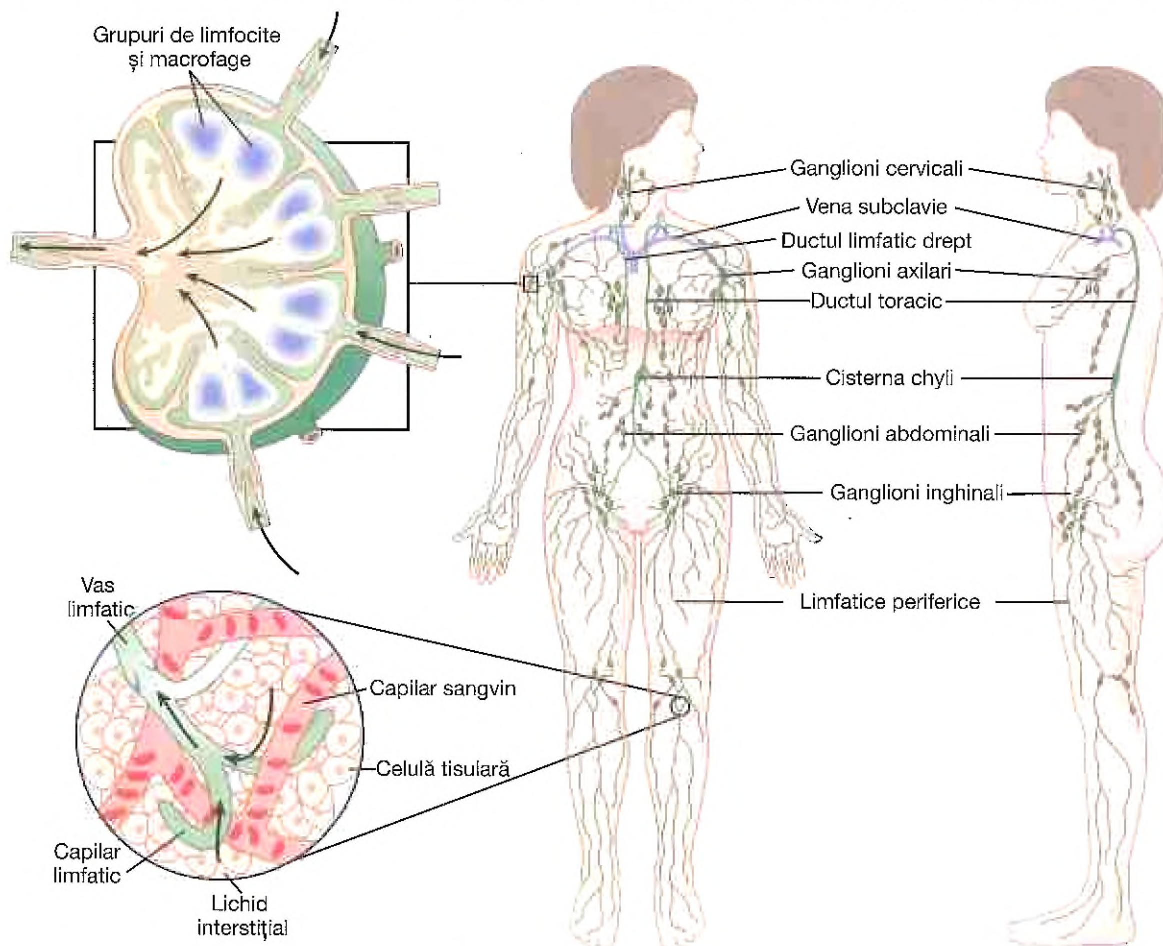


Figura 16-7. Sistemul limfatic

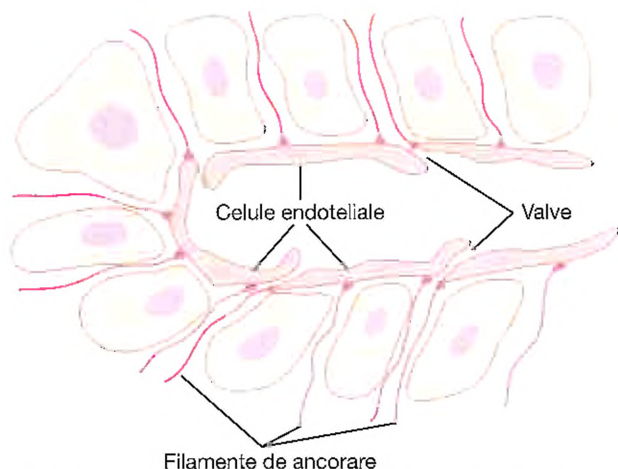


Figura 16-8. Structura specială a capilarelor limfatice care permite pătrunderea în limfă a substanțelor cu greutate moleculară mare.

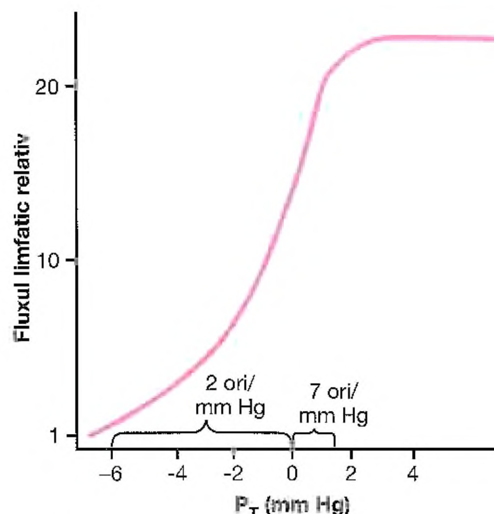


Figura 16-9. Relația dintre presiunea lichidului interstițial și fluxul limfatic prin membrul posterior la câine. Trebuie remarcat că fluxul limfatic atinge un nivel maxim atunci când presiunea interstițială P_T depășește valoarea presiunii atmosferice (0 mmHg). (*Cu acordul Dr. Harry Gibson și Dr. Aubrey Taylor.*)

capătului arterial al *capilarului sangvin* curge printre celule și este în cele din urmă reabsorbit la nivelul *capătului venos* al *capilarului sangvin*; însă, în medie, o cantitate de aproximativ 1/10 din lichid pătrunde în *capilarele limfatice* și se reîntoarce în sânge preferențial prin sistemul limfatic, nu prin capilarele venoase. Cantitatea totală a acestei limfe este în mod normal de numai 2-3 litri pe zi.

Acest lichid care se reîntoarce în circulație pe calea limfaticelor este extrem de important, deoarece substanțele cu greutate moleculară mare, cum sunt proteinele, nu pot fi absorbite din țesuturi în alt mod, însă pot pătrunde în capilarele limfatice aproape nestingherite. Explicația rezidă în structura specială a capilarelor limfatice, prezentate în **Figura 16-8**. Această figură prezintă celulele endoteliale din capilarele limfatice, atașate prin *filamente de ancorare* la țesutul conjunctiv înconjurător. La joncțiunile dintre celulele endoteliale adiacente, marginea unei celule endoteliale se suprapune peste marginea celulei adiacente în așa fel încât marginea suprapusă poate culisa liber spre interior, formând astfel o mică valvă care se deschide spre interiorul capilarului limfatic. Lichidul interstițial, împreună cu particulele în suspensie din el, poate împinge valva în poziție deschisă și poate să curgă direct în capilarul limfatic. Însă, acest lichid nu poate părăsi capilarul cu ușurință odată ce a pătruns în el, deoarece orice mişcare de reflux duce la închiderea valvei. În concluzie, limfaticele prezintă valve chiar la vârful capilarelor limfatice terminale, precum și de-a lungul vaselor mai mari până la locul de vărsare în circulația sangvină.

FORMAREA LIMFEI

Limfa derivă din lichidul interstițial care circulă prin vasele limfatice. Așadar, atunci când pătrunde în capilarele limfatice terminale, limfa are aproximativ aceeași compoziție ca și lichidul interstițial.

Concentrația proteinelor lichidului interstițial din majoritatea țesuturilor este în medie de 2 g/dl, iar concentrația proteinelor din limfa care circulă dinspre țesuturile respective este apropiată de această valoare. Limfa formată în ficat are o concentrație proteică de 6 g/dl, iar limfa formată la nivel intestinal are o concentrație proteică de 3-4 g/dl. Având în vedere că două treimi din cantitatea totală de limfă provine din ficat și intestin, în ductul limfatic toracic, care conține un amestec de limfă provenită din toate segmentele corpului, concentrația proteică este în mod normal de 3-5 g/dl.

Sistemul limfatic reprezintă și una dintre cele mai importante căi de absorbție a substanțelor nutritive din tractul gastrointestinal, mai ales în ceea ce privește absorbția aproape în totalitate a lipidelor din alimentație, după cum se menționează în Capitolul 66. Într-adevăr, după o masă bogată în lipide, limfa ductului toracic poate conține chiar 1-2% lipide.

În cele din urmă, chiar și particulele mari, cum sunt bacteriile, se pot strecura printre celulele endoteliale ale capilarelor limfatice și în acest fel pătrund în limfă. Pe măsură ce limfa străbate ganglionii limfatici, aceste particule sunt aproape complet eliminate și distruse, după cum va fi prezentat în Capitolul 34.

RATA FLUXULUI LIMFATIC

Prin *ductul toracic* al unui adult în repaus există un flux limfatic de aproximativ 100 de mililitri pe oră și încă 20 de mililitri ajung în circulație în fiecare oră prin alte ducte, rezultând un flux limfatic total de aproximativ 120 ml/oră sau 2-3 litri pe zi.

Efectul presiunii lichidului interstițial asupra fluxului limfatic. Figura 16-9 prezintă efectele diferitelor presiuni ale lichidului interstițial asupra fluxului limfatic măsurat la animale. Se observă că fluxul limfatic normal este foarte redus la presiuni ale lichidului interstițial mai negative decât valoarea valoarea normală de -6 mmHg. Apoi, pe măsură ce

presiunea crește la 0 mmHg (presiune atmosferică), fluxul crește de cel puțin 20 de ori. Prin urmare, orice factor care crește presiunea lichidului interstițial determină și creșterea fluxului limfatic dacă vasele limfatice funcționează normal. Printre acești factori se numără:

- Presiunea capilară crescută
- Presiunea coloid-osmotică scăzută a plasmei
- Presiunea coloid-osmotică crescută a lichidului interstițial
- Permeabilitatea capilară crescută

Toți acești factori înclină echilibrul schimbului lichidian prin membrana capilarului sangvin în favoarea deplasării lichidului în interstițiu, crescând astfel, în același timp, volumul lichidului interstițial, presiunea lichidului interstițial și fluxul limfatic.

Totuși, în **Figura 16-9** se poate vedea că atunci când presiunea lichidului interstițial crește cu mai mult de 1-2 mmHg peste presiunea atmosferică (>0 mmHg), fluxul limfatic nu mai poate crește, deși presiunile continuă să crească. Acest lucru se produce din cauză că presiunea tisulară crescândă nu determină doar creșterea influxului de lichid în capilarele limfatice, ci și comprimarea suprafețelor externe ale vaselor limfatice mari, împiedicând astfel fluxul limfatic. La presiuni mari, acești doi factori se compensează aproape complet, astfel încât fluxul limfatic atinge rata maximă. Această rată maximă a fluxului limfatic este ilustrată de nivelurile superioare în platou din **Figura 16-9**.

Pompa limfatică produce creșterea fluxului limfatic. Toate ductele limfatice au valve. **Figura 16-10** prezintă valvele tipice ale colectoarelor limfatice în care se varsă capilarele limfatice.

Imagini videoscopice prezentând vase limfatice expuse, atât la animale, cât și la om, indică faptul că atunci când un colector limfatic sau un vas limfatic mai mare este destins de lichid, celulele musculare netede din peretele vasului se contractă automat. Mai mult, fiecare segment al vasului limfatic dintre două valve succesive funcționează ca o pompă automată individuală. Altfel spus, chiar o umplere ușoară a unui segment determină contracția lui, iar lichidul este pompat prin valva următoare în următorul segment limfatic. Acest lucru produce umplerea următorului segment și, după câteva secunde, se va contracta și acesta, procesul continuând de-a lungul vasului limfatic până când lichidul se varsă în circulația sangvină. Într-un vas limfatic foarte mare, de tipul ductului toracic, această pompă limfatică poate genera presiuni de până la 50-100 mmHg.

Pomparea indusă de compresiunea externă intermitentă asupra limfaticelor. Pe lângă pomparea indusă de contracția intrinsecă a pereților vaselor limfatice, orice factor extern care comprimă intermitent vasele limfatice poate produce efect de pompare. În ordinea importanței, acești factori sunt:

- Contracția mușchilor scheletici din jur
- Mobilizarea segmentelor corpului
- Pulsațiile arterelor adiacente vaselor limfatice
- Compresiunea exercitată asupra țesuturilor de către obiecte din exteriorul corpului

Pompa limfatică devine extrem de activă în timpul efortului fizic, producând creșterea de 10-30 de ori a fluxului limfatic. În mod contrar, în perioadele de repaus, fluxul limfatic este încetinit (ajunge aproape de valoarea zero).

Pompa capilară limfatică. Capilarul limfatic terminal are la rândul său capacitatea de a pompa limfa, alături de pomparea efectuată de vasele limfatice mari. După cum s-a menționat anterior în cadrul acestui capitol, pereții capilarelor limfatice aderă strâns la celulele țesuturilor înconjurătoare prin intermediul filamentelor de ancorare. Prin urmare, de fiecare dată când o cantitate excesivă de lichid pătrunde în țesut și determină edemațierea acestuia, filamentele de ancorare tracționează peretele capilarului limfatic, iar lichidul curge în capilarul limfatic terminal prin joncțiunile dintre celulele endoteliale. Ulterior, când țesutul este comprimat, presiunea din capilar crește și determină închiderea marginilor suprapuse ale celulelor endoteliale similar efectului unor valve. Așadar, presiunea împinge limfa în colectoarele limfatice în loc să o împingă înapoi prin joncțiunile intercelulare.

Celulele endoteliale ale capilarului limfatic conțin și câteva filamente contractile de actomiozină. În anumite

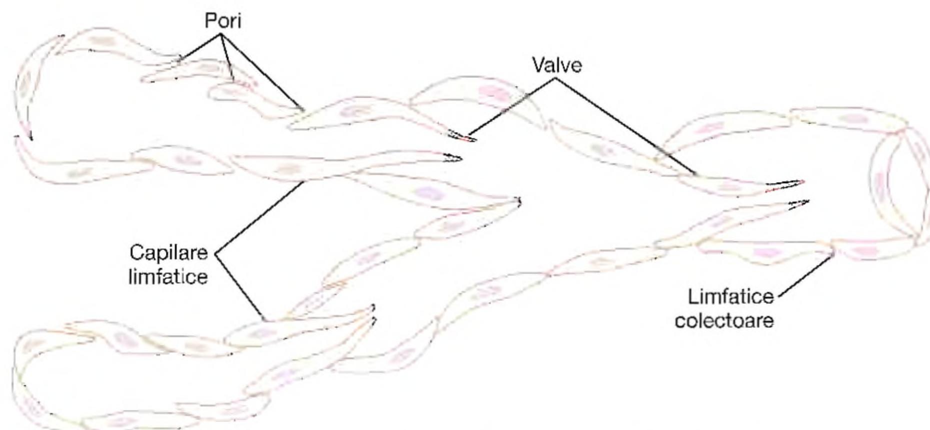


Figura 16-10. Structura capilarelor limfatice și a unui duct colector limfatic; sunt ilustrate și valvele limfatice.

țesuturi animale (de exemplu, aripa liliacului) s-a observat că aceste filamente determină contracția ritmică a capilarelor limfatice în același fel în care se contractă ritmic multe vase sangvine mici și vase limfatice mari. De aceea, foarte probabil o parte a pompării limfatice rezultă în urma contracției celulelor endoteliale din capilarele limfatice, auxiliar contracției vaselor limfatice musculare mari.

Rezumatul factorilor care condiționează fluxul limfatic. Din discuția anterioară reiese că există doi factori primari care condiționează fluxul limfatic: (1) presiunea lichidului interstițial și (2) activitatea pompei limfatice. Prin urmare, se poate afirma că, în general, *rata fluxului limfatic este determinată de produsul dintre presiunea lichidului interstițial și activitatea pompei limfatice.*

SISTEMUL LIMFATIC ESTE UN FACTOR CHEIE ÎN REGLAREA CONCENTRAȚIEI DE PROTEINE A LICHIDULUI INTERSTIȚIAL, A VOLUMULUI LICHIDULUI INTERSTIȚIAL ȘI A PRESIUNII LICHIDULUI INTERSTIȚIAL

S-a stabilit deja că sistemul limfatic funcționează printr-un "mecanism de supraplin" pentru a asigura întoarcerea în circulația sangvină a surplusului de proteine și a surplusului de lichid din spațiile tisulare. De aceea, sistemul limfatic are un rol central în reglarea (1) concentrației proteinelor din lichidele interstițiale, (2) a volumului lichidului interstitial, și (3) a presiunii lichidului interstițial. În cele ce urmează se va explica modul în care acești factori interacționează.

În primul rând, trebuie reamintit faptul că există o scurgere continuă de proteine în cantități mici din capilarele sangvine în interstițiu. Numai cantități infime din aceste proteine extravazate se reîntorc în circulație pe calea terminațiilor venoase ale capilarelor. Astfel, aceste proteine tind să se acumuleze în lichidul interstițial, iar acest lucru duce la creșterea presiunii coloid-osmotice a lichidului interstițial.

În al doilea rând, creșterea presiunii coloid osmotice a lichidului interstițial înclină echilibrul forțelor care acționează la nivelul membranei capilarului sangvin în favoarea filtrării lichidiene în interstițiu. Prin urmare, lichidul este translocat osmotic prin peretele capilar în interstițiu sub acțiunea proteinelor, iar consecința este creșterea volumului lichidului interstițial și a presiunii lichidului interstițial.

În al treilea rând, creșterea presiunii lichidului interstițial mărește semnificativ rata fluxului limfatic, asigurând îndepărtarea surplusului de lichid interstițial și a surplusului proteic acumulate în spațiile tisulare.

Astfel, odată ce proteinele lichidului interstițial ajung la o anumită concentrație și determină o creștere corespunzătoare a volumului și a presiunii lichidului interstițial, reîntoarcerea pe cale limfatică a proteinelor și a lichidului devine atât de mare încât echilibrează rata de extravazare a acestora din capilarele sangvine în interstițiu. Prin urmare, valorile cantitative ale acestor factori ajung într-o stare de echilibru; acestea vor rămâne echilibrate până când survine modificarea ratei de extravazare proteică și lichidiană din capilarele sangvine.

Semnificația presiunii negative a lichidului interstițial ca element implicat în menținerea legăturii între țesuturile organismului

În mod tradițional, s-a presupus că diferite țesuturi ale corpului sunt legate între ele doar prin fibre de țesut conjunctiv. Totuși, în multe zone din organism, fibrele de țesut conjunctiv sunt slab reprezentate sau chiar absente. Acest fapt este valid mai ales în zonele în care țesuturile glisează unul peste celălalt, precum tegumentul care alunecă peste fața dorsală a mâinii sau la nivelul feței. Însă, chiar și în aceste zone, țesuturile sunt legate unele de altele și prin presiunea negativă a lichidului interstițial, care funcționează ca un mecanism de vacuum parțial. Când țesuturile își pierd presiunea negativă, se produce acumulare lichidiană în aceste spații și apare *edemul*, descris în Capitolul 25.

Bibliografie

Chidlow JH Jr, Sessa WC: Caveolae, caveolins, and cavins: complex control of cellular signalling and inflammation. Cardiovasc Res 86:219, 2010.

Dejana E: Endothelial cell-cell junctions: happy together. Nat Rev Mol Cell Biol 5:261, 2004.

Gashev AA: Basic mechanisms controlling lymph transport in the mesenteric lymphatic net. Ann N Y Acad Sci 1207(Suppl 1):E16, 2010.

Gashev AA: Physiologic aspects of lymphatic contractile function: current perspectives. Ann N Y Acad Sci 979:178, 2002.

Guyton AC: Concept of negative interstitial pressure based on pressures in implanted perforated capsules. Circ Res 12:399, 1963.

Guyton AC: Interstitial fluid pressure: II. Pressure-volume curves of interstitial space. Circ Res 16:452, 1965.

Guyton AC, Granger HJ, Taylor AE: Interstitial fluid pressure. Physiol Rev 51:527, 1971.

Kolka CM, Bergman RN: The barrier within: endothelial transport of hormones. Physiology (Bethesda) 27:237, 2012.

Mehta D, Malik AB: Signaling mechanisms regulating endothelial permeability. Physiol Rev 86:279, 2006.

Michel CC, Curry FE: Microvascular permeability. Physiol Rev 79:703, 1999.

Oliver G: Lymphatic vasculature development. Nat Rev Immunol 4:35, 2004.

Parker JC: Hydraulic conductance of lung endothelial phenotypes and Starling safety factors against edema. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 292:L378, 2007.

Parker JC, Townsley MI: Physiological determinants of the pulmonary filtration coefficient. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 295:L235, 2008.

Predescu SA, Predescu DN, Malik AB: Molecular determinants of endothelial transcytosis and their role in endothelial permeability. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 293:L823, 2007.

Wiig H, Swartz MA: Interstitial fluid and lymph formation and transport: physiological regulation and roles in inflammation and cancer. Physiol Rev 92:1005, 2012.



Controlul local și umoral al fluxului sangvin tisular

CONTROLUL LOCAL AL FLUXULUI SANGVIN CA RĂSPUNS LA NEVOILE ȚESUTURILOR

Unul dintre principiile fundamentale de la baza funcției circulatorii este capacitatea fiecărui țesut de a-și controla fluxul sangvin local dependent de necesitățile metabolice.

Printre necesitățile tisulare specifice pentru care fluxul sagvin este important se numără următoarele:

1. Aportul de oxigen la nivelul țesuturilor.
2. Aportul altor elemente nutritive, precum glucoza, aminoacizii și acizii grași.
3. Îndepărtarea dioxidului de carbon din țesuturi.
4. Îndepărtarea ionilor de hidrogen din țesuturi.
5. Menținerea concentrațiilor tisulare adecvate ale altor ioni.
6. Transportul diverșilor hormoni și al altor substanțe către diferite țesuturi.

Anumite organe au necesități speciale. Spre exemplu, fluxul sangvin cutanat determină rata pierderii de căldură de către organism și în acest fel facilitează controlul temperaturii corpului. De asemenea, circulația unor cantități adecvate de plasmă sangvină la nivel renal permite rinichilor să elimine produșii finali de metabolism din organism și să regleze volumul lichidelor organismului și nivelul electroliților.

Se va vedea că factorii aceștia au influențe extreme asupra controlului fluxului sangvin local și că în țesuturi diferite, factorii respectivi dețin diferite niveluri de importanță în controlul fluxului sangvin.

Variații ale fluxului sangvin la nivelul diferitelor țesuturi și organe. Tabelul 17-1 pune în evidență fluxul sangvin extrem de mare la nivelul anumitor organe – de exemplu, de câteva sute de mililitri pe minut pentru 100 grame de țesut tiroidian sau suprarenalian, precum și un flux sangvin total de 1350 ml/min la nivel hepatic, care este echivalentul a 95 ml/min/100 g țesut hepatic.

De asemenea, este evidențiat fluxul sangvin extrem de ridicat la nivel renal – 1100 ml/min. Această valoare foarte ridicată este necesară pentru ca rinichii să își poată îndeplini funcțiile de epurare a sângelui de produșii finali de metabolism și de reglare exactă a compoziției lichidelor din organism.

În schimb, fluxul sangvin este surprinzător de redus la nivelul tuturor mușchilor *inactivi* ai corpului; valoarea totală a acestuia este de numai 750 ml/min, chiar dacă mușchii reprezintă între 30 și 40% din masa corporală totală. În stare de repaus, activitatea metabolică a mușchilor este foarte redusă, iar fluxul sangvin este redus corespunzător – numai 4 ml/min/100 g. Totuși, în timpul activității fizice intense, activitatea metabolică musculară poate crește de peste 60 de ori, iar fluxul sangvin de până la 20 de ori, ceea ce înseamnă că valoarea acestuia va ajunge până la 16.000 ml/min la nivelul întregului pat vascular muscular (sau de 80 ml/min/100 g mușchi).

Importanța reglării tisulare a fluxului sangvin local. Se poate pune o întrebare simplă: De ce fluxul sangvin tisular nu este menținut în permanență foarte mare la nivelul fiecărui țesut din corp, astfel încât să poată fi întotdeauna suficient pentru a acoperi necesitățile tisulare indiferent dacă activitatea țesutului este foarte redusă sau foarte intensă? Răspunsul este la fel de simplu: Pentru a realiza acest deziderat, ar fi necesar un flux sangvin mult mai mare decât cel pe care îl poate asigura funcția de pompă a inimii.

Experimentele au arătat că fluxul sangvin total către fiecare țesut este de obicei reglat la nivelul minim necesar acoperirii necesităților tisulare – nici mai mult, nici mai puțin. De exemplu, în țesuturile în care furnizarea oxigenului este cea mai importantă necesitate, fluxul sangvin este întotdeauna controlat astfel încât să fie menținut la un nivel ușor mai ridicat decât cel necesar pentru asigurarea oxigenării tisulare totale, fără a depăși însă acest nivel. Prin controlul fluxului sangvin local într-o manieră atât de exactă, țesuturile nu suferă aproape niciodată din cauza deficitului de oxigen, iar în același timp lucrul mecanic efectuat de cord este menținut la o valoare minimă.

MECANISMELE DE CONTROL AL FLUXULUI SANGVIN

Controlul fluxului sangvin local poate fi împărțit în două categorii: (1) controlul pe termen scurt și (2) controlul pe termen lung.

Controlul pe termen scurt se obține prin variații rapide ale gradului de vasodilatație sau vasoconstricție ale arteriolelor, metaarteriolelor și sfincterelor precapilare și se realizează într-un interval de câteva secunde până la câteva minute, astfel încât asigură menținerea unui flux sangvin tisular local optim.

Controlul pe termen lung presupune variații lente, controlate, ale fluxului sangvin pe parcursul unei perioade de câteva zile, săptămâni sau chiar luni. În general, aceste variații pe termen

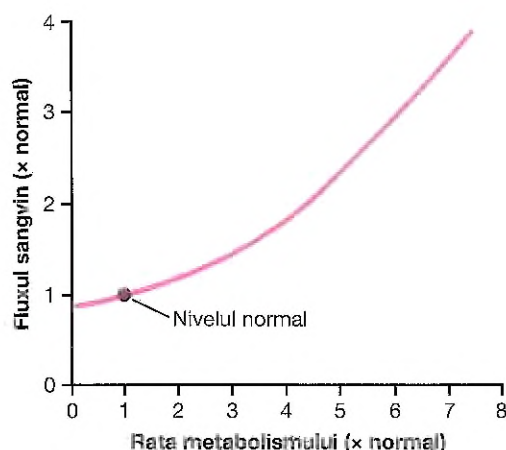


Figura 17-1. Efectul creșterii ratei metabolismului asupra fluxului sangvin tisular.

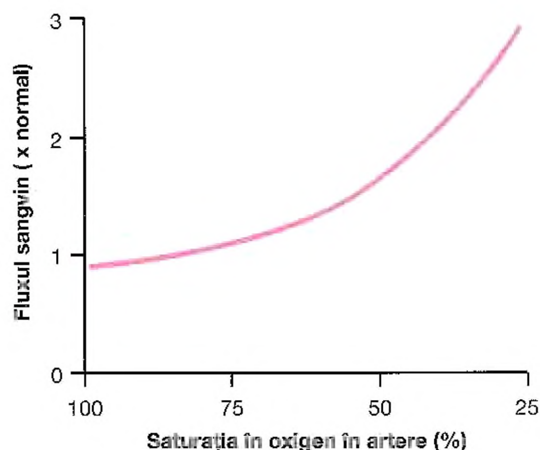


Figura 17-2. Efectul scăderii saturației arteriale în oxigen asupra fluxului sangvin la nivelul unui membru inferior izolat de câine.

Tabelul 17-1 Fluxul sangvin în diverse organe și țesuturi în condiții bazale.

	Procent din debitul cardiac	ml/min	ml/ min/ 100 g de țesut
Creier	14	700	50
Cord	4	200	70
Bronhii	2	100	25
Rinichi	22	1100	360
Ficat	27	1350	95
Sistem port	(21)	(1050)	
Sistem arterial	(6)	(300)	
Mușchi (în repaus)	15	750	4
Sistem osos	5	250	3
Tegument (la temperatură scăzută)	6	300	3
Glandă tiroidă	1	50	160
Glande suprarenale	0,5	25	300
Alte țesuturi	3,5	175	1,3
Total	100,0	5000	

lung asigură un control mult mai bun al fluxului sangvin corespunzător necesităților tisulare. Modificările se datorează creșterii sau reducerii dimensiunilor și numărului vaselor sangvine care irigă țesuturile.

REGLAREA PE TERMEN SCURT A FLUXULUI SANGVIN LOCAL

Creșterea ratei metabolismului tisular determină creșterea fluxului sangvin tisular

Figura 17-1 prezintă efectul cantitativ aproximativ pe termen scurt asupra fluxului sangvin, exercitat de creșterea ratei metabolismului tisular local, așa cum se întâmplă de exemplu într-un mușchi scheletic. Se observă că o creștere a metabolismului de până la opt ori față de valoarea normală determină creșterea rapidă a fluxului sangvin de aproximativ patru ori.

Reducerea disponibilității oxigenului determină creșterea fluxului sangvin tisular. Unul dintre elementele nutritive metabolice cele mai necesare este oxigenul. Atunci când disponibilitatea oxigenului la nivelul țesuturilor scade, în situații precum (1) la altitudine mare, pe vârful unui munte, (2) în pneumonie, (3) în intoxicația cu monoxid de carbon (care afectează capacitatea hemoglobinei de a transporta oxigenul), sau (4) în intoxicația cu cianuri (care afectează capacitatea țesuturilor de a utiliza oxigenul), fluxul sangvin tisular crește semnificativ. În **Figura 17-2** se observă că pe măsură ce saturația în oxigen a sângelui arterial scade la aproximativ 25% din valoarea normală, fluxul sangvin printr-un membru inferior izolat crește de aproximativ trei ori; așadar, fluxul sangvin crește aproape suficient, însă nu atât cât este necesar pentru a compensa reducerea cantității de oxigen din sânge, menținând astfel un aport tisular de oxigen relativ constant.

Afectarea completă a utilizării oxigenului la nivelul unei arii tisulare în urma intoxicației cu cianuri poate determina o creștere a fluxului sangvin local de până la șapte ori, demonstrând astfel efectul extrem pe care deficitul de oxigen îl exercită asupra creșterii fluxului sangvin.

Mecanismul prin care modificările ratei metabolismul tisular sau ale disponibilității oxigenului afectează fluxul sangvin tisular nu este complet elucidat, însă au fost propuse două teorii fundamentale: *teoria vasodilatației* și *teoria deficitului de oxigen.*

Teoria vasodilatației în reglarea pe termen scurt a fluxului sangvin local – rolul special posibil al adenozinei. În conformitate cu această teorie, cu cât este mai mare rata metabolismului sau cu cât este mai redusă disponibilitatea tisulară a oxigenului sau a altor elemente nutritive, cu atât este mai mare rata de formare a unor *substanțe vasodilatatoare* în celulele din țesut. Se presupune

că substanțele vasodilatatoare difuzează prin țesuturi către sfincterele precapilare, metaarteriole și arteriole pentru a produce vasodilatație. Unele dintre substanțele vasodilatatoare care au fost luate în considerare sunt *adenozina, dioxidul de carbon, compușii cu adenozin fosfat, histamina, ionii de potasiu* și *ionii de hidrogen.*

Substanțele vasodilatatoare pot fi eliberate din țesut ca răspuns la deficitul de oxigen. De exemplu, experimentele au dovedit că reducerea disponibilului de oxigen poate determina eliberarea în spațiile intercelulare atât a adenozinei, cât și a acidului lactic (conținând ioni de hidrogen); aceste substanțe determină ulterior vasodilatație acută și astfel sunt responsabile, cel puțin parțial, de reglarea locală a fluxului sangvin. Substanțele vasodilatatoare, cum sunt dioxidul de carbon, acidul lactic și ionii de potasiu, prezintă o tendință de creștere a concentrațiilor din țesuturi atunci când fluxul sangvin este redus în timp ce metabolismul celular are aceeași rată de funcționare, sau când metabolismul celular este crescut brusc. O creștere a concentrației metaboliților vasodilatatori determină vasodilatație arteriolară: crește astfel și fluxul sangvin tisular, iar concentrația tisulară a metaboliților revine spre normal.

Numeroși fiziologi au sugerat că *adenozina* este unul dintre cei mai importanți vasodilatatori implicați în controlul fluxului sangvin local. De exemplu, mici cantități de adenozină sunt eliberate de celulele musculare cardiace atunci când fluxul sangvin coronarian se reduce prea mult, iar această eliberare determină o vasodilatație locală suficientă pentru ca fluxul coronarian să revină la valoarea normală. De asemenea, atunci când activitatea cardiacă se intensifică, crește metabolismul cardiac și, corespunzător, consumul de oxigen, evenimente urmate de (1) reducerea concentrației oxigenului în celulele musculare cardiace cu (2) degradarea consecutivă a adenozin trifosfatului (ATP), ceea ce determină (3) creșterea eliberării de adenozină. Se consideră că o mare parte a adenozinei părăsește celulele musculare și determină vasodilatație coronariană, conducând la creșterea fluxului sangvin coronarian suficient de mult pentru a acoperi necesitățile crescute pentru substanțe nutritive ale cordului cu activitate crescută.

Deși dovezile experimentale sunt mai puțin clare, mulți fiziologi au sugerat că același mecanism dependent de adenozină stă la baza reglării fluxului sangvin în mușchii scheletici și în multe alte țesuturi, inclusiv în cord. Totuși, a fost dificil de dovedit faptul că la nivelul țesuturilor se formează într-adevăr cantități suficiente dintr-o anumită substanță vasodilatatoare (inclusiv adenozină) care să determine creșterea înregistrată a fluxului sangvin. Probabil ca acțiunea combinată a mai multor substanțe vasodilatatoare eliberate din țesuturi contribuie la reglarea fluxului sangvin.

Teoria deficitului de oxigen în reglarea fluxului sangvin local. Deși teoria vasodilatației este larg acceptată, unii fiziologi sunt adepții unei alte teorii, care poate fi denumită *teoria deficitului de oxigen* sau, mai exact, *teoria deficitului de elemente nutritive* (deoarece sunt implicate și alte elemente nutritive, pe lângă oxigen). Oxigenul (alături de alte elemente

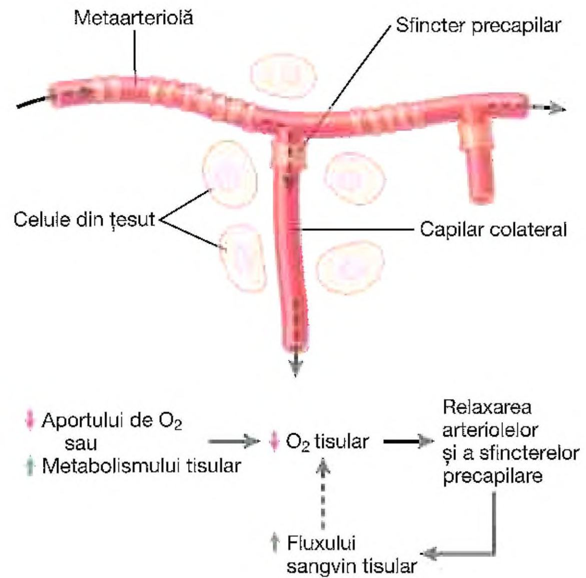


Figura 17-3. Diagrama unei unități tisulare, pentru a explica controlul pe termen scurt al fluxului sangvin prin mecanism de feedback; se observă o *metaarteriolă* care străbate țesutul și o *ramificație capilară laterală* împreună cu *sfincterul precapilar* pentru controlul fluxului sangvin capilar.

nutritive) reprezintă unul dintre factorii metabolici necesari pentru producerea contracției musculaturii vasculare. De aceea, în absența unei cantități adecvate de oxigen, este logic să se considere că vasele sangvine se relaxează și, în consecință, se dilată. De asemenea, creșterea consumului tisular de oxigen din cauza creșterii metabolismului ar putea teoretic să reducă disponibilitatea oxigenului pentru fibrele musculare netede de la nivelul vaselor sangvine locale, iar acest fenomen ar conduce tot la vasodilatație locală.

Teoria deficitului de oxigen ar putea fi explicată prin mecanismul prezentat în Figura 17-3. Imaginea ilustrează o unitate tisulară alcătuită dintr-o metaarteriolă cu o singură ramificație capilară laterală, împreună cu țesutul adiacent. La originea capilarului se află un *sfincter precapilar*, iar în jurul metaarteriolei există câteva fibre musculare netede. Examinarea la microscop a unui astfel de fragment de țesut (de exemplu, prelevat din aripa unui liliac) evidențiază faptul că sfincterele precapilare sunt în mod normal fie complet deschise, fie complet închise. Numărul sfincterelor precapilare deschise la un moment dat este relativ proporțional cu necesarul tisular de elemente nutritive. Sfincterele precapilare și metaarteriolele se deschid și se închid ciclic de câteva ori pe minut, durata fazelor de deschidere fiind proporțională cu necesitățile metabolice de oxigen ale țesuturilor. Deschiderea și închiderea ciclică a structurilor menționate este numită *vasomotricitate.*

Deoarece mușchiul neted necesită oxigen pentru a rămâne contractat, se poate presupune că forța contracției sfincterelor va crește odată cu creșterea concentrației de oxigen. În consecință, atunci când concentrația tisulară a oxigenului crește peste un anumit nivel, sfincterele precapilare și metaarteriolele se închid, probabil până când celulele consumă

excesul de oxigen. Însă, atunci când excesul de oxigen dispare, iar concentrația oxigenului scade suficient de mult, sfincterele se deschid și ciclul este reluat.

Astfel, pe baza datelor disponibile, atât *teoria substanțelor vasodilatatoare*, cât și *teoria deficitului de oxigen* ar putea explica reglarea pe termen scurt a fluxului sangvin ca răspuns la necesitățile metabolice tisulare. În realitate probabil că există o combinație a celor două mecanisme.

Rolul posibil al altor elemente nutritive în afară de oxigen, pentru controlul fluxului sangvin local. În condiții speciale, s-a dovedit că absența glucozei în sângele care irigă un țesut poate determina vasodilatație locală. De asemenea, este posibil ca același efect să se producă atunci când alte elemente nutritive, precum aminoacizii sau acizii grași, sunt deficitare, cu toate că aceste situații nu au fost studiate în mod adecvat. În plus, vasodilatația survine și în boala *beri-beri*, care este consecința deficitului unor vitamine din grupul B – *tiamină, niacină* și *riboflavină*. În această boală, fluxul sangvin periferic în întregul organism este crescut adeseori de 2-3 ori. Deoarece aceste vitamine sunt importante pentru fosforilarea indusă de oxigen și necesară pentru sinteza celulară de ATP, este ușor de înțeles faptul că deficitul lor ar putea conduce la reducerea capacității contractile a mușchiului neted și, astfel, la vasodilatație locală.

Exemple speciale de control "metabolic" pe termen scurt al fluxului sangvin local

Mecanismele pentru reglarea fluxului sangvin local descrise anterior sunt denumite "mecanisme metabolice", deoarece toate funcționează ca răspuns la necesitățile metabolice tisulare. Alte două exemple speciale de control metabolic al fluxului sangvin local sunt *hiperemia reactivă* și *hiperemia activă* (**Figura 17-4**).

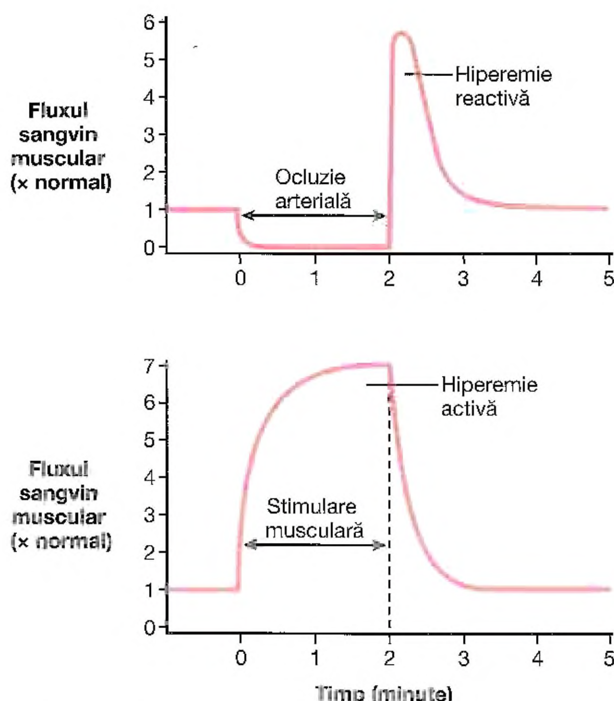


Figura 17-4. *Hiperemie reactivă* la nivelul unui țesut după ocluzia temporară a arterei care asigură aportul sangvin și *hiperemie activă* consecutivă activității metabolice crescute la nivel tisular.

"Hiperemia reactivă" apare după ce aportul sangvin tisular este blocat pentru un interval scurt. Atunci când aportul sangvin către un țesut este blocat pentru un interval de timp cuprins între câteva secunde și o oră sau mai mult, iar apoi este deblocat, acesta crește de obicei imediat la o valoare de patru până la șapte ori mai mare decât valoarea normală; creșterea va persista timp de câteva secunde dacă blocajul a fost de ordinul secundelor, însă poate uneori să persiste mai multe ore dacă fluxul sangvin a fost întrerupt timp de o oră sau mai mult. Acest fenomen este numit *hiperemie reactivă.*

Hiperemia reactivă este o altă manifestare a mecanismului "metabolic" pentru reglarea locală a fluxului sangvin; așadar, absența aportului sangvin activează toți acei factori care determină vasodilatație. După perioade scurte de ocluzie vasculară, fluxul sangvin suplimentar din timpul fazei de hiperemie reactivă durează suficient de mult pentru a contracara aproape în totalitate deficitul de oxigen care a fost creat în timpul perioadei de ocluzie. Acest mecanism scoate în evidență strânsa legătură dintre reglarea fluxului sangvin local și aportul tisular de oxigen și de alte elemente nutritive.

"Hiperemia activă" apare atunci când crește rata metabolismului tisular. Atunci când un țesut este foarte activ, spre exemplu țesutul muscular în timpul unui efort fizic, o glandă gastrointestinală în timpul unei perioade de hipersecreție, sau creierul în timpul activității mintale intense, rata fluxului sangvin tisular crește (**Figura 17-4**). Creșterea metabolismului local determină celulele să consume elementele nutritive extrem de rapid și de asemenea să elibereze cantități mari de substanțe vasodilatatoare. Rezultatul constă în vasodilatație locală, urmată de creșterea fluxului sangvin local. În acest fel, țesutul activ primește elementele nutritive suplimentare necesare pentru susținerea noului său nivel de funcționare. După cum s-a menționat anterior, hiperemia activă poate determina la nivelul mușchilor scheletici creșterea fluxului sangvin muscular local de până la 20 de ori în timpul activității fizice intense.

"Autoreglarea" fluxului sangvin în condițiile modificărilor presiunii arteriale – mecanismele "metabolic" și "miogen"

La nivelul oricărui țesut al organismului, o creștere acută a presiunii arteriale determină imediat creșterea fluxului sangvin. Însă, în mai puțin de un minut, fluxul sangvin din majoritatea țesuturilor revine aproape de nivelul normal, chiar dacă presiunea arterială rămâne crescută. Acest fenomen de revenire a fluxului către valoarea normală este denumit "*autoreglarea* fluxului sangvin". După intervenția autoreglării, relația dintre fluxul sangvin local din majoritatea țesuturilor organismului și presiunea arterială este cea ilustrată de curba continuă din **Figura 17-5**, corespunzătoare autoreglării pe termen scurt a fluxului sangvin. Se observă că între valorile presiunii arteriale

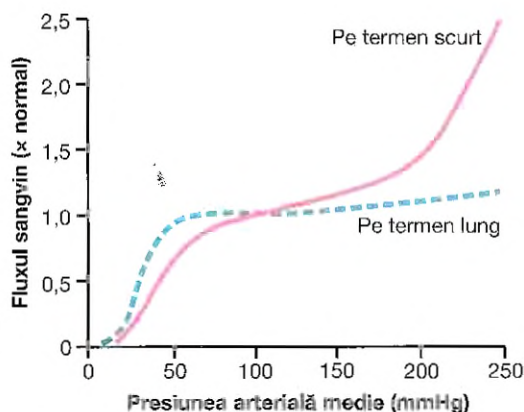


Figura 17-5. Efectele diferitelor valori ale presiunilor arteriale asupra fluxului sangvin de la nivelul unui mușchi. Curba roșie continuă ilustrează efectul determinat de creșterea presiunii arteriale într-un interval de ordinul minutelor. Curba verde întreruptă ilustrează efectul determinat de creșterea extrem de lentă a presiunii arteriale, într-un interval de ordinul săptămânilor.

de 70 mmHg și de 175 mmHg, fluxul sangvin crește numai cu 20-30%, chiar dacă presiunea arterială crește cu 150%. În unele țesuturi – de exemplu în creier și cord – această autoreglare este și mai precisă.

Timp de aproape un secol au existat două teorii pentru explicarea acestui mecanism de autoreglare pe termen scurt a fluxului sangvin. Acestea au fost denumite (1) teoria metabolică și (2) teoria miogenă.

Teoria metabolică poate fi înțeleasă cu ușurință prin aplicarea principiilor fundamentale ale reglării fluxului sangvin local discutate în subcapitolele anterioare. Astfel, atunci când presiunea arterială devine prea mare, sângele în exces furnizează țesuturilor cantități prea mari de oxigen și substanțe nutritive și înlătură din circulație rapid substanțele vasodilatatoare eliberate din țesuturi. Aceste elemente nutritive (în special oxigenul), dar și nivelurile scăzute ale substanțelor vasodilatatoare determină ulterior constricția vaselor sangvine, ceea ce face ca fluxul să revină aproape de valoarea normală, cu toate că presiunea arterială este crescută.

Teoria miogenă, pe de altă parte, sugerează că fenomenul autoreglării este explicat de un alt mecanism care nu are legătură cu metabolismul tisular. Această teorie se bazează pe observația că distensia bruscă a vaselor sangvine mici declanșează contracția mușchiului neted vascular. Prin urmare, s-a presupus că atunci când presiunea arterială ridicată destinde vasul, se produce vasoconstricție reactivă, ceea ce reduce fluxul sangvin aproape de valoarea normală. Dimpotrivă, la presiuni scăzute, gradul distensiei vasculare este mai mic, astfel încât mușchiul neted se relaxează, reducând rezistența vasculară și permițând creșterea fluxului către valoarea normală.

Răspunsul miogen este inerent pentru mușchiul neted vascular și se poate produce în absența influențelor neurale sau hormonale. Se produce predominant la nivelul arteriolelor, însă poate de asemenea să fie observat și în artere, venule, vene și chiar în vasele limfatice. Contracția miogenă este inițiată de depolarizarea indusă de întinderea mușchiului neted vascular, care conduce la pătrunderea rapidă a ionilor de calciu din lichidul extracelular în celule, declanșând contracția musculară. Variațiile presiunii arteriale pot de asemenea deschide sau închide și alte canale ionice care influențează contracția vasculară. Mecanismele exacte prin care modificările presiunii determină deschiderea sau închiderea canalelor ionice vasculare sunt încă neelucidate, însă ele implică probabil efectele mecanice ale presiunii asupra proteinelor extracelulare care sunt ancorate la elemente ale citoscheletului peretelui vascular sau chiar la canalele ionice.

Mecanismul miogen ar putea fi important în împiedicarea distensiei excesive a vasului de sânge atunci când presiunea sangvină crește. Totuși, importanța mecanismului miogen pentru reglarea fluxului sangvin este neclară, deoarece acest mecanism sensibil la presiune nu poate detecta direct variațiile fluxului sangvin tisular. Într-adevăr, factorii metabolici par a avea prioritate față de mecanismul miogen atunci când necesitățile metabolice tisulare sunt mult crescute, cum ar fi în timpul activității fizice intense, fenomen care poate determina creșteri marcate ale fluxului sangvin în mușchii scheletici.

Mecanisme speciale pentru reglarea pe termen scurt a fluxului sangvin în țesuturi specifice

Cu toate că mecanismele generale pentru reglarea locală a fluxului sangvin prezentate anterior există în aproape toate țesuturile organismului, în anumite zone speciale funcționează mecanisme semnificativ diferite. Toate aceste mecanisme sunt prezentate pe parcursul volumului de față în relație cu organele specifice, însă două mecanisme care merită a fi evidențiate sunt următoarele:

1. La nivelul *rinichilor,* controlul fluxului sangvin este realizat în principal printr-un mecanism de *feedback tubulo-glomerular,* prin care compoziția lichidului în regiunea proximală a tubului distal este detectată de o structură epitelială tubulară numită *macula densa.* Această structură este localizată în regiunea în care tubul distal se învecinează cu arteriolele aferentă și eferentă, la nivelul *aparatului juxtaglomerular* al nefronului. Atunci când o cantitate prea mare de lichid este filtrată prin glomerul din sânge în sistemul tubular, sunt transmise semnale specifice de feedback de la macula densa, acestea determinând constricția arteriolelor aferente, astfel rezultând readucerea înapoi la o valoare aproape normală atât a fluxului sangvin renal cât și a ratei filtrării glomerulare. Detaliile acestui mecanism sunt prezentate în Capitolul 27.
2. La nivelul *creierului,* controlul fluxului sangvin este influențat nu doar de către concentrația tisulară a oxigenului, ci și de concentrația dioxidului de carbon și a ionilor de hidrogen. Creșterea uneia sau a ambelor conduce la vasodilatație cerebrală și permite îndepărtarea rapidă a excesului de dioxid de carbon sau de ioni de hidrogen din țesutul cerebral. Acest mecanism este important deoarece *nivelul excitabilității cerebrale este strâns dependent de controlul precis atât al concentrației dioxidului de carbon, cât și al concentrației ionilor de hidrogen.* Acest mecanism special pentru reglarea fluxului sangvin cerebral este prezentat în Capitolul 62.

3. La nivelul *tegumentului*, controlul fluxului sangvin este în strânsă corelație cu reglarea temperaturii corporale. Fluxul de la nivel cutanat și cel de la nivel subcutanat reglează pierderea căldurii corporale prin măsurarea fluxului termic din profunzime spre suprafața corpului, unde căldura este transferată în mediul ambiental. Controlul fluxului sangvin de la nivelul tegumentului este realizat în principal de către sistemul nervos central, prin intermediul nervilor simpatici, așa cum este prezentat în Capitolul 74. Deși fluxul sangvin de la nivelul tegumentului reprezintă doar aproximativ 3 ml/min/100 g de țesut la temperaturi scăzute, pot apărea mari variații ale acestei valori, în funcție de necesități. Când corpul uman este supus unui proces de încălzire, fluxul sangvin de la nivelul tegumentului poate crește de mai multe ori, până la valori de *7-8 l/min* pentru întregul organism. Când temperatura corporală scade, fluxul sangvin de la nivel tegumentar se reduce, ajungând aproape de valoarea zero în cazul temperaturilor foarte mici. Chiar și în cazul unei vasoconstricții severe, fluxul sangvin de la nivelul tegumentului este de obicei suficient de mare pentru a satisface cerințele metabolice ale țesutului cutanat.

Controlul fluxului sangvin tisular prin intermediul factorilor vasoconstrictori sau vasodilatatori derivați din endoteliu

Celulele endoteliale care tapetează vasele sangvine sintetizează mai multe substanțe care, atunci când sunt eliberate, pot influența gradul de relaxare sau de contracție al peretelui arterial. Rolurile în mecanismele fiziologice jucate de mulți dintre acești factori vasodilatatori sau vasoconstrictori derivați din endoteliu abia încep să fie elucidate, iar aplicațiile clinice, în majoritatea cazurilor, nu au fost încă dezvoltate.

Oxidul nitric – un vasodilatator eliberat de la nivelul celulelor endoteliale sănătoase. Cea mai importantă dintre substanțele vasodilatatoare derivate din endoteliu este *oxidul nitric (NO)*, un gaz lipofil care este eliberat din celulele endoteliale ca răspuns la o diversitate de stimuli chimici și fizici. *Enzima oxid nitric sintetaza derivată din endoteliu (eNOS)* are rol în sinteza NO din *arginină* și oxigen și prin reducerea nitratului anorganic. După ce difuzează în exteriorul celulei endoteliale, NO are un timp de înjumătățire în sânge de numai aproximativ 6 secunde și acționează în principal local, la nivelul țesuturilor în care este eliberat. NO activează *guanilat ciclazele solubile* din celulele musculare netede vasculare (**Figura 17-6**), rezultând conversia guanozin trifosfatului ciclic (GTPc) la guanozin monofosfat ciclic (GMPc) și activarea *protein kinazei GMPc-dependente (PKG)* care, prin mai multe mecanisme, determină apariția vasodilatației.

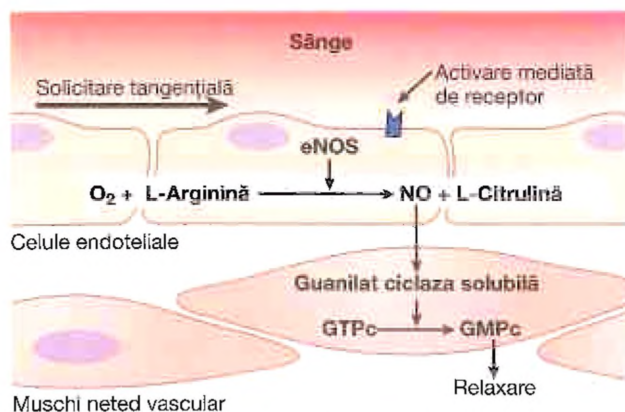


Figura 17-6. Enzima oxid nitric sintetază (*eNOS*) din celulele endoteliale sintetizează oxidul nitric *(NO)* din arginină și oxigen. NO activează guanilat ciclaza solubilă din celulele mușchiului neted vascular, rezultând conversia guanozin trifosfatului ciclic *(GTPc)* la guanozin monofosfat ciclic *(GMPc)*, care declanșează în final relaxarea vaselor de sânge.

Fluxul sangvin prin artere și arteriole exercită o *solicitare tangențială* asupra celulelor endoteliale din cauza frecării dintre sângele venos și pereții vasculari. Această solicitare tangențială deformează celulele endoteliale în direcția fluxului și conduce la creșterea semnificativă a eliberării de oxid nitric. Ulterior oxidul nitric determină relaxarea vaselor sangvine, acest fapt fiind benefic deoarece mecanismele metabolice locale implicate în controlul fluxului sangvin tisular în principal dilată arterele foarte mici și arteriolele din fiecare țesut. Totuși, atunci când fluxul sangvin printr-un segment circulator microvascular crește, acest fenomen stimulează secundar eliberarea oxidului nitric de la nivelul vaselor mai mari, ca rezultat al fluxului crescut și al solicitării tangențiale din vasele respective. Oxidul nitric eliberat determină dilatarea vaselor de sânge mai mari din amonte, ori de câte ori fluxul sangvin la nivel microvascular crește în aval. În absența unui astfel de răspuns, eficacitatea controlului fluxului sangvin local ar fi semnificativ redusă, deoarece o componentă importantă a rezistenței la flux este localizată la nivelul arterelor mici din amonte.

Sinteza NO și eliberarea acestuia din celulele endoteliale sunt de asemenea stimulate de anumite substanțe vasoconstrictoare, precum *angiotensina II*, care se leagă la receptorii specifici ai celulelor endoteliale. Eliberarea crescută de NO are rol de protecție împotriva vasoconstricției excesive.

Atunci când celulele endoteliale sunt deteriorate prin hipertensiune cronică sau ateroscleroză, modificarea sintezei de NO poate contribui la exacerbarea vasoconstricției și la agravarea hipertensiunii și a distrucției endoteliului, care, dacă nu sunt tratate, pot cauza în cele din urmă leziuni vasculare și afectarea țesuturilor vulnerabile, cum sunt cordul, rinichii și creierul.

Chiar și înaintea descoperirii NO, clinicienii utilizau nitroglicerina, nitrații de amil și alți derivați nitrați pentru tratamentul pacienților cu *angină pectorală*, termen care desemnează o durere toracică severă determinată de ischemia miocardului. Prin scindarea chimică a acestor medicamente rezultă eliberarea de NO și inițierea procesului de vasodilatație în întregul organism, inclusiv la nivelul vaselor coronare.

Alte aplicații importante în fiziologie și farmacologie ale NO sunt reprezentate de perfecționarea și utilizarea clinică a medicamentelor (de exemplu, sildenafil) care inhibă *5-fosfodiesteraza (PDE-5) GMPc-specifică*, o enzimă care degradează GMPc. Prin împiedicarea degradării GMPc, inhibitorii de PDE-5 prelungesc efectiv acțiunile exercitate de

NO în vederea obținerii vasodilatației. Principala utilizare clinică a inhibitorilor PDE-5 este reprezentată de tratamentul disfuncției erectile. Erecția peniană este determinată de impulsuri nervoase transmise către penis pe cale parasimpatică prin intermediul nervilor pelvieni, unde se eliberează neurotransmițătorii acetilcolină și NO. Prin prevenirea degradării NO, inhibitorii de PDE-5 amplifică vasodilatația de la nivelul penisului și facilitează erecția, așa cum este discutat în Capitolul 81.

Endotelina – un vasoconstrictor puternic eliberat la nivelul endoteliului lezat. Celulele endoteliale eliberează și substanțe vasoconstrictoare. Cea mai importantă dintre acestea este *endotelina*, un polipeptid format din 27 de aminoacizi, care necesită cantități infime (nanograme) pentru a determina o vasoconstricție puternică. Această substanță este prezentă la nivelul celulelor endoteliale din toate sau aproape toate vasele sangvine, iar cantitatea produsă crește foarte mult în cazul lezării vasculare. Principalul stimul al eliberării de endotelină este lezarea endoteliului, cum se întâmplă în cazul zdrobirii/strivirii țesuturilor sau în cazul injectării unui agent chimic traumatizant în vasul sangvin. După lezarea vasculară severă, eliberarea locală de endotelină și vasoconstricția consecutivă ajută la prevenirea hemoragiei masive din arterele cu diametru de până la 5 milimetri, care ar fi putut fi lezate prin strivire.

De asemenea, se consideră că eliberarea crescută de endotelină contribuie la vasoconstricție atunci când endoteliul este lezat prin hipertensiune. Medicamentele care blochează receptorii pentru endotelină au fost folosite în tratamentul *hipertensiunii pulmonare*, dar în general nu sunt folosite pentru scăderea presiunii sangvine la pacienți cu hipertensiune arterială sistemică.

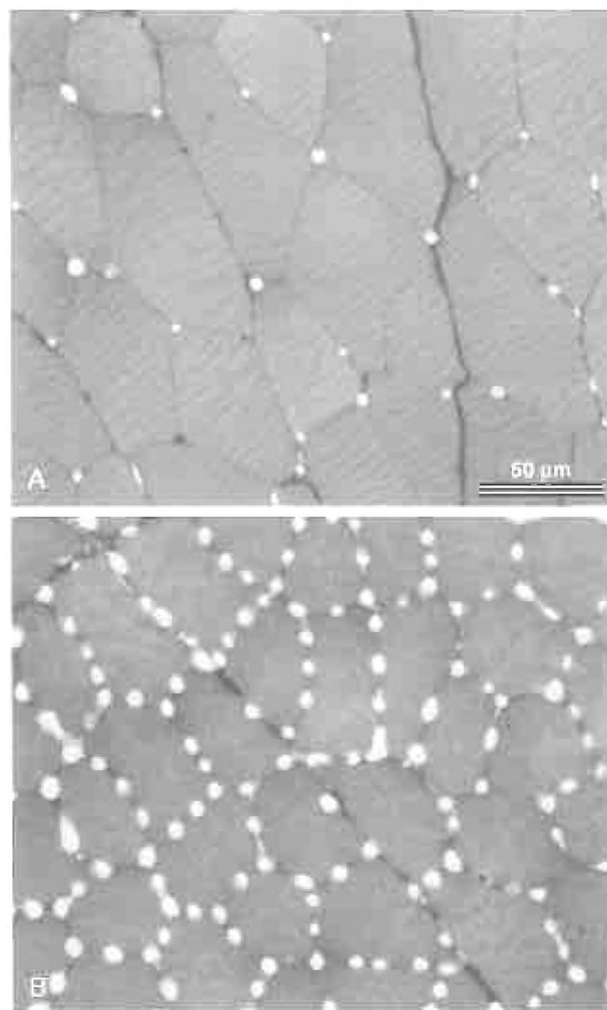


Figura 17-7. Creșterea masivă a numărului de capilare (*punctele albe*) din mușchiul tibial anterior al unui șobolan care a fost stimulat electric zilnic, timp de 30 de zile, în vederea obținerii contracției (**B**), comparativ cu mușchiul nestimulat (**A**). Cele 30 de zile de stimulare electrică intermitentă au transformat mușchiul tibal anterior, alcătuit predominant din fibre cu contracții rapide și metabolism glicolitic, într-un mușchi alcătuit predominant din fibre cu contracții lente și metabolism oxidativ, prezentând un număr mare de capilare și un diametru redus al fibrelor, după cum se poate observa. *(Prin amabilitatea Dr. Thomas Adair.)*

REGLAREA PE TERMEN LUNG A FLUXULUI SANGVIN

Majoritatea mecanismelor pentru reglarea fluxului sangvin local discutate anterior acționează într-un interval de timp de câteva secunde până la câteva minute după ce condițiile tisulare locale s-au modificat. Totuși, chiar și după activarea completă a acestor mecanisme cu acțiune rapidă, fluxul sangvin este ajustat numai în proporție de trei sferturi din corecția necesară pentru acoperirea exactă a necesităților tisulare. De exemplu, atunci când presiunea arterială crește brusc de la 100 la 150 mmHg, fluxul sangvin crește aproape instantaneu cu 100%. Apoi, după un interval cuprins între 30 de secunde și două minute, fluxul scade până la o valoare cu aproximativ 15% mai mare față de valoarea inițială. Acest exemplu ilustrează rapiditatea cu care acționează mecanismele de reglare pe termen lung a fluxului sangvin, însă, în același timp, demonstrează că reglarea este incompletă, deoarece în anumite țesuturi persistă un exces al fluxului sangvin de 10-15%.

Totuși, după un interval de câteva ore, zile și săptămâni, se dezvoltă un control pe termen lung al fluxului sangvin local, care acționează alături de mecanismele pentru reglarea pe termen scurt. Această reglare pe termen lung asigură un control mult mai eficient al fluxului. De exemplu, în situația menționată anterior, dacă presiunea arterială rămâne indefinit crescută la valoarea de 150 mmHg, după câteva săptămâni fluxul sangvin corespunzător țesuturilor revine treptat aproape la nivelul normal. În **Figura 17-5**, curba verde întreruptă ilustrează eficacitatea extremă a reglării pe termen lung a fluxului sangvin. Se observă că după instalarea mecanismului de reglare pe termen lung, variațiile presiunii arteriale cuprinse între 50 și 250 mmHg au un efect redus asupra fluxului sangvin tisular local.

Reglarea pe termen lung a fluxului sangvin este deosebit de importantă atunci când se modifică necesitățile metabolice tisulare. Astfel, dacă un țesut devine hiperactiv cronic, necesitând în permanență cantități crescute de oxigen și alte elemente nutritive, arteriolele și capilarele cresc atât ca număr, cât și ca dimensiune în câteva săptămâni pentru a face față necesităților tisulare – cu excepția situațiilor în care există o patologie a

sistemului circulator sau când acesta este prea "uzat" pentru a mai reacționa.

Mecanismul reglării pe termen lung – modificarea "vascularizației tisulare"

Mecanismul reglării locale pe termen lung a fluxului sangvin local acționează în principal prin modificarea vascularizației tisulare. De exemplu, dacă metabolismul într-un anumit țesut este menținut crescut timp îndelungat, vascularizația se modifică, proces numit în general *angiogeneză*; dacă metabolismul este redus, vascularizația scade. În **Figura** 17-7 se observă creșterea masivă a numărului de capilare din mușchiul tibial anterior al unui șobolan care a fost stimulat electric zilnic, timp de 30 de zile, în vederea obținerii contracției, comparativ cu mușchiul care nu a fost supus stimulării de la nivelul membrului aceluiași animal, de pe partea controlaterală.

Astfel, practic se realizează reconstrucția fizică a vaselor țesutului pentru a acoperi necesitățile acestuia. Această reconstrucție se face foarte rapid (în câteva zile) la animalele extrem de tinere. De asemenea, se realizează rapid în țesuturile nou formate, cum ar fi în țesutul cicatricial și în țesutul canceros. În țesuturile mature, bine dezvoltate, reconstrucția vasculară se realizează mult mai lent. De aceea, intervalul de timp necesar pentru producerea reglării pe termen lung poate fi de numai câteva zile la nou-născuți și până la câteva luni la vârstnici. Mai mult, nivelul final de răspuns este mult mai bun în țesuturile tinere decât în cele mature, astfel încât la nou-născuți adaptarea vasculară asigură aproape în totalitate necesitățile sangvine tisulare, în timp ce în țesuturile mature vascularizația rămâne mult în urma necesităților țesuturilor.

Rolul oxigenului în reglarea pe termen lung. Oxigenul este important nu numai pentru controlul pe termen scurt al fluxului sangvin local, ci și pentru controlul pe termen lung. Un exemplu în acest sens este reprezentat de creșterea vascularizației tisulare în cazul animalelor care trăiesc la altitudini ridicate, unde oxigenul atmosferic este în concentrație redusă. La nou-născuții prematuri care sunt plasați în corturi cu oxigen în scop terapeutic, oxigenul în exces determină încetarea aproape imediată a dezvoltării vaselor sangvine retiniene și uneori cauzează chiar degenerarea unor vase mici deja constituite. Când nou-născutul este îndepărtat din cortul cu oxigen, se realizează o dezvoltare explozivă de vase noi pentru a compensa reducerea bruscă a oxigenului disponibil. Într-adevăr, frecvent se produce o creștere atât de marcată a vaselor sangvine retiniene, încât acestea ajung să fie proeminente în corpul vitros al globului ocular, ceea ce poate conduce la cecitate (afecțiunea este denumită *fibroplazie retrocristaliniană* sau *retinopatie de prematuritate*).

Importanța factorilor de creștere vasculari în formarea de noi vase sangvine. Au fost descoperiți cel puțin doisprezece factori care determină creșterea unor vase de sânge noi, iar aproape toți sunt peptide cu moleculă mică. Dintre aceștia, patru au fost studiați amănunțit – *factorul de creștere derivat din endoteliul vascular (VEGF), factorul de creștere fibroblastic, factorul de creștere derivat din plachete (PDGF)* și *angiogenina* – fiecare fiind izolat din țesuturi la nivelul cărora aportul sangvin era insuficient. Probabil deficitul de oxigen și/sau alte elemente nutritive genereazā sinteza factorilor de creștere vasculari (denumiți și "factori angiogeni").

Angiogeneza începe cu înmugurirea unor noi vase de la nivelul altor vase mici. Prima etapă este reprezentată de dezintegrarea membranei bazale a celulelor endoteliale în regiunea unde se va produce înmugurirea. Acest fenomen este urmat de reproducerea rapidă a celulelor endoteliale, care se deplasează spre exterior prin peretele vascular, formând șiruri celulare orientate către sursa factorului angiogen. Celulele din fiecare șir continuă să se dividă și în scurt timp formează un tub. Ulterior, tubul vine în contact cu un alt tub care s-a format la nivelul unui alt vas donator (o altă arteriolă sau o venulă) și formează o ansă capilară prin care sângele începe să circule. Dacă fluxul sangvin este suficient de mare, celulele musculare netede invadează în cele din urmă peretele vascular, astfel încât unele dintre vasele noi se dezvoltă și formează arteriole sau venule noi, sau chiar vase mai mari. Astfel, angiogeneza explică modul în care factorii metabolici tisulari locali pot determina formarea de vase sangvine noi.

Alte substanțe, precum hormonii steroizi, au un efect complet opus asupra vaselor mici de sânge, determinând uneori chiar dezintegrarea celulelor vasculare și dispariția vaselor. Prin acest mecanism, vasele de sânge pot fi distruse atunci când nu sunt necesare. Peptidele produse la nivelul acestor țesuturi pot de asemenea bloca dezvoltarea de noi vase sangvine. De exemplu, *angiostatina*, un fragment al proteinei denumită plasminogen, este un inhibitor natural al angiogenezei. *Endostatina* este un alt peptid cu rol anti-angiogeneză, derivat din scindarea colagenului de tip XVII. Deși mecanismele fiziologice exacte în care sunt implicate aceste substanțe anti-angiogenice nu sunt cunoscute încă, există un interes ridicat în ceea ce privește utilizarea lor potențială în stoparea creșterii vaselor sangvine de la nivelul tumorilor, ceea ce ar preveni creșterea masivă a fluxului sangvin necesar pentru susținerea aprovizionării cu nutrienți a tumorilor cu creștere rapidă.

Vascularizația este determinată de fluxul sangvin maxim necesar și nu de fluxul sangvin mediu necesar. O caracteristică deosebit de importantă a controlului vascular pe termen lung este reprezentată de faptul că vascularizația este determinată în principal de nivelul *maxim* necesar al fluxului sangvin și nu de nivelul său mediu necesar. De exemplu, în timpul activității fizice intense, fluxul sangvin necesar la nivelul întregului corp crește în general de 6-8 ori în comparație cu fluxul sangvin de repaus. Această creștere semnificativă a fluxului poate să nu fie necesară mai mult de câteva minute în fiecare zi. Cu toate acestea, chiar și un necesar crescut de scurtă durată poate determina formarea unei cantități suficiente de factori angiogeni la nivelul mușchilor pentru creșterea vascularizației în funcție de cerințele acestora. Dacă nu ar exista această proprietate, în situația în care o persoană ar încerca să efectueze un efort fizic intens, mușchii nu ar putea primi elementele nutritive necesare, în special oxigen, și, în consecință, nu s-ar putea contracta.

Totuși, la nivelul vaselor sangvine nou formate se menține în mod normal o stare de vasoconstricție, iar vasodilatația se

produce numai sub acțiunea stimulilor locali adecvați (de exemplu deficitul de oxigen, impulsurile nervoase vasodilatatoare sau alți stimuli) atunci când este necesară creșterea fluxului sangvin local.

Reglarea fluxului sangvin prin dezvoltarea circulației colaterale

În cea mai mare parte a țesuturilor, obstrucția unei artere sau a unei vene determină formarea unui canal vascular nou în jurul zonei de ocluzie, care permite restabilirea cel puțin parțială a aportului sangvin către țesutul afectat. Prima etapă a acestui proces este reprezentată de dilatarea anselor vasculare mici care asigură deja legătura între segmentul de vas din amonte și cel din aval de obstrucție. Dilatarea are loc în primele 1-2 minute, ceea ce indică faptul că este probabil mediată de factori metabolici. După deschiderea inițială a vaselor colaterale, aportul sangvin este adesea mai mic de 1/4 din fluxul sangvin necesar pentru acoperirea tuturor nevoilor tisulare. Totuși, în timpul orelor următoare se deschid și alte vase, astfel încât după o zi cerințele tisulare ajung să fie acoperite în proporție de până la 50%, iar după câteva zile aportul sangvin la nivel tisular este aproape complet.

Ulterior, vasele colaterale continuă să se dezvolte timp de mai multe luni, de obicei cu formarea de multiple vase colaterale de dimensiuni mici, și nu a unui singur vas mare. În condiții de repaus, fluxul sangvin poate reveni aproape de valoarea normală, însă noile vase devin rareori suficient de mari pentru a asigura fluxul sangvin necesar în timpul activității tisulare intense. Astfel, formarea vaselor colaterale se supune principiilor obișnuite ale reglării atât pe termen scurt, cât și pe termen lung a fluxului sangvin: reglarea pe termen scurt este reprezentată de dilatarea rapidă mediată metabolic și este urmată pe termen lung de creșterea numărului și dimensiunii vaselor sangvine noi pe parcursul unei perioade de câteva săptămâni și luni.

Un exemplu important de dezvoltare a vaselor sangvine colaterale este întâlnit în cazul trombozei uneia dintre arterele coronare. La majoritatea populației, până la vârsta de 60 de ani se produce obstrucția sau cel puțin ocluzia parțială a cel puțin unei ramuri mici a unui vas coronar. Cu toate acestea, evenimentul trece adesea neobservat deoarece dezvoltarea rapidă a vaselor colaterale a împiedicat apariția unor leziuni miocardice. În alte situații, insuficiența coronariană se produce prea rapid sau este prea severă pentru ca circulația colaterală să beneficieze de timpul necesar dezvoltării, astfel încât se produce un sindrom coronarian grav (infarct miocardic).

Remodelarea vasculară ca răspuns la modificările cronice ale fluxului sangvin sau ale presiunii sangvine

Creșterea și remodelarea vasculară reprezintă componente esențiale în dezvoltarea și creșterea tisulară și, de asemenea, apar ca un răspuns adaptativ la modificările pe termen lung ale presiunii sangvine sau ale fluxului sangvin. De exemplu, după câteva luni de activitate fizică regulată, vascularizația mușchilor antrenați crește pentru a satisface fluxul sangvin crescut necesar. Alături de modificarea densității capilarelor, pot apărea modificări ale structurii vaselor mari, ca răspuns la modificările

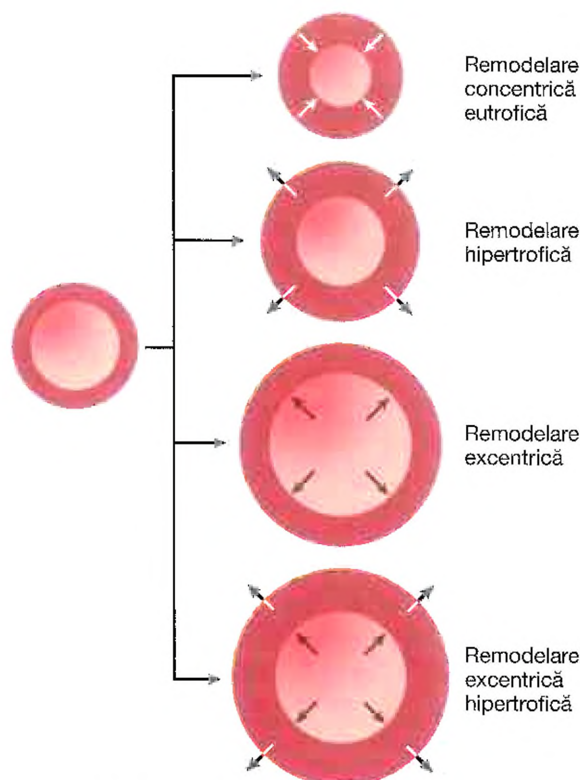


Figura 17-8. Remodelarea vasculară ca răspuns la creșterea cronică a presiunii sangvine sau a fluxului sangvin. La nivelul arterelor mici și arteriolelor care se contractă ca răspuns la presiunea sangvină crescută are loc *remodelarea concentrică eutrofică*, deoarece diametrul lumenului este mai mic, iar peretele vascular este mai gros, dar suprafața totală de secțiune a peretelui vascular este doar puțin modificată. La nivelul vaselor de sânge mari, care nu se contractă ca răspuns la creșterea presiunii sangvine, poate apărea o *remodelare hipertrofică*, asociind creșterea grosimii și a suprafeței totale de secțiune a peretelui vascular. Dacă vasele sangvine sunt expuse creșterii cronice a fluxului sangvin, apare în mod tipic *remodelarea excentrică*, reprezentată de creșterea diametrului lumenului, o mică modificare a grosimii peretelui și creșterea suprafeței totale de secțiune a peretelui vascular. Dacă vasul sangvin este supus pe termen lung creșterii presiunii sangvine *și* a fluxului sangvin, apare în general *remodelarea excentrică hipertrofică*, asociind creșterea diametrului lumenului, a grosimii și a suprafeței totale de secțiune a peretelui vascular. Scăderea cronică a presiunii sangvine și a fluxului sangvin determină efecte opuse, așa cum a fost descris anterior.

pe termen lung ale presiunii sangvine și ale fluxului sangvin. De exemplu, atunci când presiunea sangvină este crescută cronic peste valoarea normală, arterele mari, arterele mici și arteriolele sunt remodelate pentru a face față solicitării mecanice parietale generate de presiunea sangvină crescută. În majoritatea țesuturilor, arterele mici și arteriolele răspund rapid (în câteva secunde) prin vasoconstricție la presiunea arterială crescută, ceea ce ajută la autoreglarea fluxului sangvin tisular, după cum s-a discutat anterior. Prin vasoconstricție diametrul lumenului scade, determinând ulterior tendința de normalizare a tensiunii în peretele vascular (T), care, conform ecuației lui Laplace, reprezintă produsul dintre raza vasului de sânge (r) și presiunea de la acest nivel (P): $T = r \times P$.

La nivelul vaselor de sânge mici care se contractă ca răspuns la presiunea sangvină crescută, celulele mușchiului neted vascular și celulele endoteliale sunt rearanjate treptat – pe parcursul câtorva zile sau săptămâni - în jurul diametrului lumenului care scade, proces denumit *remodelare concentrică eutrofică*, în care suprafața totală de secțiune a peretelui vascular nu este modificată (**Figura 17-8**). La nivelul vaselor de sânge mari, lipsite de contractilitate ca răspuns la presiunea crescută, vasul este supus unei tensiuni parietale mari, care stimulează în consecință o *remodelare hipertrofică* și o creștere a suprafeței totale de secțiune a peretelui vascular. Prin hipertrofie se măresc dimensiunile celulelor mușchiului neted și se stimulează formarea de proteine suplimentare în matricea extracelulară, cum sunt colagenul și fibronectina, care consolidează rezistența peretelui vascular împotriva presiunii sangvine crescânde. Totuși, răspunsul prin hipertrofie determină și rigidizarea vaselor mari de sânge, acest fenomen reprezentând o trăsătură a hipertensiunii cronice.

Un alt exemplu de remodelare vasculară este modificarea apărută atunci când o venă mare (deseori vena safenă) este implantată unui pacient pentru realizarea unei proceduri de bypass coronarian cu grefă venoasă. Venele sunt expuse în mod normal unor presiuni mult mai mici în comparație cu arterele și prezintă pereți mult mai subțiri, dar atunci când o venă este suturată la aortă și conectată la o arteră coronară, se expune creșterii presiunii intraluminale și a tensiunii parietale. Tensiunea parietală ridicată declanșează hipertrofierea celulelor mușchiului neted vascular și intensificarea formării componentelor matricei extracelulare, care determină îngroșarea și rigidizarea peretelui venos; în consecință, la câteva luni după implantarea în sistemul arterial, vena va dobândi în mod tipic o grosime a peretelui similară cu cea întâlnită la o arteră.

Remodelarea vasculară are loc și în cazul în care un vas de sânge este expus cronic la un flux sangvin crescut sau scăzut. Realizarea unei fistule care conectează o arteră mare și o venă mare, astfel fiind șuntate complet vasele cu rezistență mică și capilarele, reprezintă un exemplu deosebit de interesant de remodelare a arterei și venei afectate. La pacienții cu insuficiență renală tratați prin dializă, se realizează o fistulă arteriovenoasă (A-V) directă între artera radială și vena antecubitală la nivelul antebrațului, în vederea obținerii accesului vascular necesar dializei. Rata fluxului sangvin de la nivelul arterei radiale poate fi de 10 până la 50 de ori mai mare decât valoarea normală, în funcție de permeabilitatea fistulei. Ca o consecință a creșterii ratei fluxului și a solicitării tangențiale la nivelul peretelui vascular, diametrul lumenului arterei radiale crește progresiv (*remodelare excentrică*), în timp ce grosimea peretelui vascular poate rămâne nemodificată, determinând o creștere a suprafeței de secțiune a peretelui vascular. În schimb, grosimea peretelui, diametrul lumenului și suprafața de secțiune a peretelui vascular în regiunea venoasă a fistulei cresc, ca răspuns la creșterea presiunii și fluxului sangvin (*remodelare excentrică hipertrofică*). Acest tipar al remodelării este în concordanță cu teoria conform căreia creșterile pe termen lung ale tensiunii în peretele vascular determină hipertrofierea și îngroșarea peretelui vascular la nivelul vaselor mari de sânge, în timp ce creșterea ratei fluxului sangvin și a solicitării tangențiale determină remodelarea excentrică și creșterea diametrului lumenului pentru a face față fluxului sangvin crescut.

Scăderile cronice ale presiunii sangvine și ale fluxului sangvin determină efecte opuse celor descrise anterior. Atunci când fluxul sangvin este mult redus, diametrul lumenului vascular este de asemenea redus, iar când presiunea sangvină este redusă, grosimea peretelui vascular este în general scăzută. Astfel, remodelarea vasculară reprezintă un răspuns adaptativ important al vaselor sangvine la creșterea și dezvoltarea țesuturilor, dar și la modificările fiziologice și patologice ale presiunii sangvine și ale fluxului sangvin de la nivel tisular.

CONTROLUL UMORAL AL CIRCULAȚIEI

Controlul umoral al circulației este reprezentat de controlul exercitat de către substanțele secretate sau absorbite din fluidele corpului, cum sunt hormonii și factorii locali. Unele dintre aceste substanțe sunt sintetizate în glande speciale și transportate pe cale sangvină la nivelul întregului corp. Altele sunt formate local în anumite țesuturi și determină numai efecte circulatorii localizate. În continuare sunt descriși cei mai importanți factori umorali care influențează funcția circulatorie.

AGENȚI VASOCONSTRICTORI

Norepinefrina și epinefrina. *Norepinefrina* este un hormon cu acțiune vasoconstrictoare deosebit de intensă; *epinefrina* are un efect vasoconstrictor de intensitate mai mică, iar în anumite țesuturi poate produce chiar vasodilatație ușoară. (Un exemplu de vasodilatație determinată de epinefrină este întâlnit în cazul dilatării arterelor coronare în timpul activității cardiace susținute).

Atunci când sistemul nervos simpatic este stimulat la nivelul majorității regiunilor corpului în perioadele de stres sau de efort fizic, terminațiile nervoase simpatice eliberează în țesuturi norepinefrină, iar aceasta stimulează cordul și determină vasoconstricție venoasă și arteriolară. În plus, inervația simpatică a medulosuprarenalei determină secreția de norepinefrină, dar și de epinefrină în circulație. Acești hormoni circulă ulterior către toate regiunile corpului și produc aproape aceleași efecte asupra circulației ca și stimularea simpatică directă, sistemul de control fiind astfel dual: (1) stimulare nervoasă directă și (2) efectele indirecte ale norepinefrinei și/sau epinefrinei din sângele circulant.

Angiotensina II. Angiotensina II este o altă substanță cu efect vasoconstrictor intens. O cantitate de numai *1/1.000.000* g poate determina creșterea presiunii arteriale la om cu 50 mmHg sau mai mult.

Angiotensina II are ca efect constricția intensă a arteriolelor mici. Dacă acest efect este exercitat la nivelul unei arii tisulare izolate, fluxul sangvin către țesutul respectiv poate fi redus semnificativ. Însă, rolul major al angiotensinei II este reprezentat de faptul că în mod normal acționează simultan asupra mai multor arteriole și induce creșterea *rezistenței periferice totale* alături de scăderea excreției de sodiu și de apă la nivelul rinichilor,

determinând astfel creșterea presiunii arteriale. Astfel, acest hormon are un rol important în reglarea presiunii arteriale, după cum este prezentat detaliat în Capitolul 19.

Vasopresina. *Vasopresina*, numită și *hormon antidiuretic*, este un agent cu efect vasoconstrictor mai intens decât al angiotensinei II, astfel încât reprezintă una dintre cele mai potente substanțe vasoconstrictoare din organism. Este sintetizată în neuronii hipotalamici (vezi Capitolele 29 și 76), fiind ulterior transportată descendent prin axonii neuronilor către hipofiza posterioară, de unde este în cele din urmă eliberată în sânge.

Este evident că vasopresina ar putea avea efecte extreme asupra funcției circulatorii. Totuși, în mod normal, sunt secretate numai cantități foarte mici de vasopresină, astfel încât numeroși fiziologi au considerat că vasopresina deține un rol minor în controlul vascular. Totuși, experimentele au arătat că după o hemoragie severă, concentrația vasopresinei circulante poate crește suficient de mult pentru a induce o creștere a presiunii arteriale cu până la 60 mmHg. În multe situații, acest efect poate restabili valoarea normală a presiunii arteriale.

Vasopresina joacă un rol major în creșterea reabsorbției apei din tubulii renali înapoi în sânge (fenomen discutat în Capitolul 29) și contribuie astfel la controlul volumului lichidian al organismului. Datorită acestei funcții, vasopresina este numită și *hormon antidiuretic.*

AGENȚI VASODILATATORI

Bradikinina. Mai multe substanțe numite *kinine* produc vasodilatație marcată atunci când sunt sintetizate în sânge și în lichidele tisulare ale unor organe.

Kininele sunt polipeptide mici formate prin scindarea α2-globulinelor sub acțiunea unor enzime proteolitice din plasmă sau din lichidele tisulare. O enzimă proteolitică cu rol particular este *kalikreina*, care este prezentă în sânge și în lichidele tisulare în formă inactivă. Kalikreina inactivă este activată de către degradarea sângelui, inflamația tisulară sau de alte efecte chimice sau fizice asemănătoare exercitate asupra sângelui sau țesuturilor. Pe măsură ce kalikreina este activată, aceasta acționează imediat asupra α2-globulinei pentru a elibera o kinină numită *kalidină*, care ulterior este convertită în *bradikinină*. Odată formată, bradikinina persistă timp de numai câteva minute, deoarece este inactivată de enzima *carboxipeptidază* sau de *enzima de conversie*, aceeași enzimă care joacă un rol esențial în activarea angiotensinei, după cum va fi discutat în Capitolul 19. Kalikreina activată este distrusă de un *inhibitor al kalikreinei* prezent, de asemenea, în lichidele organismului.

Bradikinina determină atât *vasodilatație arteriolară* marcată, cât și *creșterea permeabilității capilare*. De exemplu, injectarea *unui microgram* de bradikinină în artera brahială a unei persoane determină creșterea fluxului sangvin la nivelul brațului de până la șase ori, iar injectarea locală în țesuturi a unei cantități chiar și mai mici poate determina edem local pronunțat prin creșterea dimensiunii porilor capilari.

Kininele par să joace roluri speciale în reglarea fluxului sangvin și a permeabilității capilare pentru lichide la nivelul țesuturilor inflamate. De asemenea, se presupune că bradikinina are un rol special în reglarea fluxului sangvin tegumentar, precum și a fluxului sangvin de la nivelul glandelor salivare și gastrointestinale.

Histamina. Histamina este eliberată în fiecare țesut al organismului dacă acesta este lezat sau inflamat sau dacă la nivelul țesutului se produce o reacție alergică. Cea mai mare parte a histaminei provine din *mastocitele* prezente în țesuturile lezate și din *bazofilele* sangvine.

Histamina are un efect vasodilatator puternic asupra arteriolelor și, similar bradikininei, are capacitatea de a crește semnificativ porozitatea capilară, permițând difuziunea către țesuturi atât a lichidului, cât și a proteinelor plasmatice. În numeroase afecțiuni, dilatația arteriolară intensă și creșterea permeabilității capilare induse de histamină sunt factorii care favorizează difuziunea unor cantități foarte mari de lichid din circulație în țesuturi, inducând instalarea edemului. Efectele histaminei - vasodilatație locală și producere a edemului - se manifestă în special în timpul reacțiilor alergice și sunt discutate în Capitolul 35.

ROLUL IONILOR ȘI AL ALTOR FACTORI CHIMICI ÎN CONTROLUL VASCULAR

Numeroși ioni și alți factori chimici pot produce dilatarea sau constricția locală a vaselor sangvine. Lista prezentată în continuare detaliază anumite efecte specifice ale acestor factori:

1. Creșterea concentrației *ionilor de calciu* produce *vasoconstricție*. Aceasta se datorează efectului general al calciului de stimulare a contracției mușchiului neted, după cum a fost discutat în Capitolul 8.
2. Creșterea concentrației *ionilor de potasiu*, în limite fiziologice, produce *vasodilatație*. Aceasta se datorează capacității ionilor de potasiu de a inhiba contracția mușchiului neted.
3. Creșterea concentrației *ionilor de magneziu* produce *vasodilatație marcată*, deoarece ionii de magneziu inhibă contracția mușchiului neted.
4. *Creșterea concentrației ionilor de hidrogen* (scăderea pH-ului) determină dilatație la nivelul arteriolelor. În schimb, *scăderea ușoară a concentrației ionilor de hidrogen* produce constricție arteriolară.
5. *Anionii* cu efecte semnificative asupra vaselor sangvine sunt *acetatul* și *citratul*, ambii determinând grade ușoare de vasodilatație.
6. *Creșterea concentrației dioxidului de carbon* determină vasodilatație moderată în majoritatea țesuturilor, însă la nivel cerebral induce vasodilatație marcată. De asemenea, dioxidul de carbon din circulație, acționând asupra centrului vasomotor cerebral, are un efect indirect deosebit de puternic, care se transmite pe cale simpatică, determinând vasoconstricție generalizată în tot corpul.

Majoritatea factorilor vasodilatatori sau vasoconstrictori exercită un efect redus în controlul fluxului sangvin pe termen lung, exceptând cazul în care modifică rata metabolismului tisular. Studiile experimentale arată că în majoritatea cazurilor, fluxul sangvin tisular și debitul cardiac (suma fluxurilor către toate țesuturile organismului) nu sunt modificate în mod substanțial, mai mult de una sau două zile, pentru o persoană expusă cronic la cantități mari de substanțe intens vasoconstrictoare, precum angiotensina II, sau vasodilatatoare, precum bradikinina. De ce nu este modificat în mod semnificativ fluxul sangvin din majoritatea țesuturilor chiar și în prezența unor cantități mari ale acestor agenți vasoactivi?

Pentru a putea răspunde la această întrebare trebuie să revenim la unul dintre principiile fundamentale caracteristice funcției circulatorii, care a fost prezentat anterior – capacitatea fiecărui țesut de a-și *autoregla* fluxul sangvin în conformitate cu necesitățile metabolice și cu celelalte funcții tisulare. Administrarea unui vasoconstrictor puternic, precum angiotensina II, poate genera scăderi tranzitorii ale fluxului sangvin tisular și ale debitului cardiac, dar în general exercită un efect redus în controlul pe termen lung dacă nu modifică rata metabolismului tisular. Așadar, fluxul sangvin este de obicei reglat în conformitate cu necesitățile tisulare specifice, cu condiția ca presiunea arterială să fie suficientă pentru perfuzarea țesuturilor.

Bibliografie

Adair TH: Growth regulation of the vascular system: an emerging role for adenosine. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 289:R283, 2005.

Bolduc V, Thorin-Trescases N, Thorin E: Endothelium-dependent control of cerebrovascular functions through age: exercise for healthy cerebrovascular aging. Am J Physiol Heart Circ Physiol 305:H620, 2013.

Briet M, Schiffrin EL: Treatment of arterial remodeling in essential hypertension. Curr Hypertens Rep 15:3, 2013.

Campbell WB, Falck JR: Arachidonic acid metabolites as endothelium-derived hyperpolarizing factors. Hypertension 49:590, 2007.

Casey DP, Joyner MJ: Compensatory vasodilatation during hypoxic exercise: mechanisms responsible for matching oxygen supply to demand. J Physiol 590:6321, 2012.

Dhaun N, Goddard J, Kohan DE, et al: Role of endothelin-1 in clinical hypertension: 20 years on. Hypertension 52:452, 2008.

Drummond HA, Grifoni SC, Jernigan NL: A new trick for an old dogma: ENaC proteins as mechanotransducers in vascular smooth muscle. Physiology (Bethesda) 23:23, 2008.

Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J: The biology of VEGF and its receptors. Nat Med 9:669, 2003.

Folkman J: Angiogenesis: an organizing principle for drug discovery? Nat Rev Drug Discov 6:273, 2007.

Hall JE, Brands MW, Henegar JR: Angiotensin II and long-term arterial pressure regulation: the overriding dominance of the kidney. J Am Soc Nephrol 10(Suppl 12):S258, 1999.

Heagerty AM, Heerkens EH, Izzard AS: Small artery structure and function in hypertension. J Cell Mol Med 14:1037, 2010.

Hellsten Y, Nyberg M, Jensen LG, Mortensen SP: Vasodilator interactions in skeletal muscle blood flow regulation. J Physiol 590: 6297, 2012.

Hodnett BL, Hester RL: Regulation of muscle blood flow in obesity. Microcirculation 14:273, 2007.

Lasker GF, Pankey EA, Kadowitz PJ: Modulation of soluble guanylate cyclase for the treatment of erectile dysfunction. Physiology (Bethesda) 28:262, 2013.

Marshall JM, Ray CJ: Contribution of non-endothelium-dependent substances to exercise hyperaemia: are they O(2) dependent? J Physiol 590:6307, 2012.

Mulvany MJ: Vascular remodelling of resistance vessels: can we define this? Cardiovasc Res 41:9, 1999.

Newman EA: Functional hyperemia and mechanisms of neurovascular coupling in the retinal vasculature. J Cereb Blood Flow Metab 33:1685, 2013.

Renkin EM: Control of microcirculation and blood-tissue exchange. In: Renkin EM, Michel CC (eds): Handbook of Physiology, Sec 2, Vol IV. Bethesda: American Physiological Society, 1984, p 627.

Silvestre JS, Smadja DM, Lévy BI: Postischemic revascularization: from cellular and molecular mechanisms to clinical applications. Physiol Rev 93:1743, 2013.

Simons M: An inside view: VEGF receptor trafficking and signaling. Physiology (Bethesda) 27:213, 2012.

Speed JS, Pollock DM: Endothelin, kidney disease, and hypertension. Hypertension 61:1142, 2013.

Weis SM, Cheresh DA: Tumor angiogenesis: molecular pathways and therapeutic targets. Nat Med 17:1359, 2011.

Welti J, Loges S, Dimmeler S, Carmeliet P: Recent molecular discoveries in angiogenesis and antiangiogenic therapies in cancer. J Clin Invest 123:3190, 2013.



Rolul sistemului nervos în reglarea circulației și controlul rapid al presiunii arteriale

REGLAREA NERVOASĂ A CIRCULAȚIEI

După cum s-a discutat în Capitolul 17, reglarea fluxului sangvin de la nivelul țesuturilor și organelor este realizată în principal prin mecanismele locale de control. În acest capitol se va vedea că reglarea nervoasă a circulației are roluri globale, precum redistribuirea fluxului sangvin la nivelul diferitelor regiuni ale corpului, stimularea sau inhibarea funcției de pompă a inimii și asigurarea unui control rapid al presiunii arteriale.

Sistemul nervos controlează aproape în întregime circulația prin intermediul *sistemului nervos autonom*. Toate funcțiile acestui sistem sunt prezentate în Capitolul 61, iar subiectul a fost de asemenea abordat în Capitolul 17. În capitolul de față vor fi prezentate alte caracteristici anatomice și funcționale specifice.

SISTEMUL NERVOS AUTONOM

De departe, cea mai importantă componentă a sistemului nervos autonom cu rol în reglarea circulației este *sistemul nervos simpatic*. *Sistemul nervos parasimpatic* are o contribuție importantă în reglarea funcției cardiace, după cum va fi prezentat în acest capitol.

Sistemul nervos simpatic. În **Figura 18-1** este reprezentată anatomia sistemului nervos simpatic care asigură controlul circulației. Fibrele nervoase vasomotorii simpatice părăsesc măduva spinării pe calea tuturor nervilor spinali toracici și a primului sau a primilor doi nervi spinali lombari. Imediat, aceste fibre se distribuie la cele două *lanțuri simpatice* situate de o parte și de alta a coloanei vertebrale. Ulterior, acestea ajung la nivelul sistemului circulator pe două căi: (1) pe calea *nervilor simpatici* specifici care inervează în principal vasele viscerelor și ale inimii, după cum se poate observa în **Figura 18-1** și (2) ajung aproape imediat în ramurile periferice ale *nervilor spinali* care se distribuie vaselor din regiunile periferice. Traiectele exacte ale acestor fibre prin măduva spinării și prin lanțurile simpatice sunt prezentate în detaliu în Capitolul 61.

Inervația simpatică a vaselor sangvine. **Figura 18-2** prezintă distribuția fibrelor nervoase simpatice la nivelul vaselor sangvine, demonstrând că în majoritatea țesuturilor, toate vasele sunt inervate, *cu excepția* capilarelor. Sfincterele precapilare și metaarteriolele sunt inervate doar la nivelul unor țesuturi, precum vasele sangvine mezenterice, deși în general inervația simpatică a acestora nu este la fel de densă ca în cazul arterelor mici, arteriolelor și venelor.

Inervația simpatică a *arterelor mici* și a *arteriolelor* permite creșterea *rezistenței* acestora la fluxul sangvin și prin urmare este posibilă *reducerea* ratei fluxului sangvin la nivelul țesuturilor.

Inervația vaselor mari, în particular a *venelor*, face posibil ca stimularea simpatică să determine *reducerea* volumului vaselor respective. Acest efect poate propulsa sângele către inimă și astfel joacă un rol major în reglarea funcției de pompă a inimii, după cum se va vedea în capitolul de față și în capitolele următoare.

Inervația simpatică crește frecvența cardiacă și contractilitatea. Pe lângă fibrele simpatice care inervează vasele de sânge, există fibre simpatice care ajung de asemenea direct la inimă, după cum este prezentat în **Figura 18-1** și cum s-a discutat în Capitolul 9. Trebuie reamintit faptul că stimularea simpatică determină creșterea marcată a activității cardiace, atât prin creșterea frecvenței cardiace, cât și prin amplificarea forței de contracție și a volumului sangvin pompat.

Stimularea parasimpatică reduce frecvența cardiacă și contractilitatea. Cu toate că sistemul nervos parasimpatic este deosebit de important pentru multe alte funcții autonome ale organismului, printre care controlul diverselor funcții gastrointestinale, acesta are numai un rol minor în reglarea circulației în majoritatea țesuturilor. Cel mai important efect circulator este reprezentat de controlul frecvenței cardiace pe calea *fibrelor nervoase parasimpatice* care ajung la inimă prin *nervii vagi*, acestea fiind reprezentate în **Figura 18-1** prin linia roșie întreruptă care stabilește o legătură directă între bulbul rahidian și cord.

Efectele stimulării parasimpatice asupra funcției cardiace au fost discutate în detaliu în Capitolul 9. În principal, stimularea parasimpatică determină *reducerea* marcată a frecvenței cardiace și o scădere ușoară a contractilității miocardice.

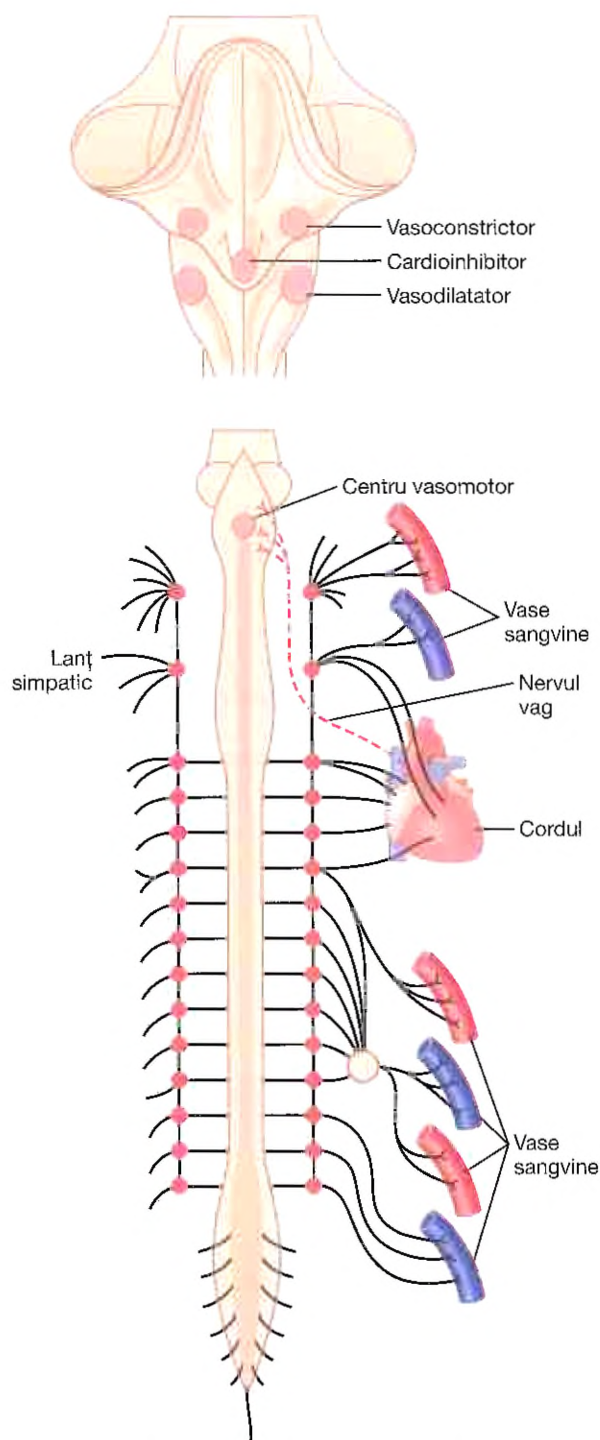


Figura 18-1. Anatomia *sistemului nervos simpatic* cu rol în controlul circulației. Linia roșie întreruptă reprezintă unul dintre nervii vagi, care transportă *impulsuri parasimpatice* la nivelul cordului.

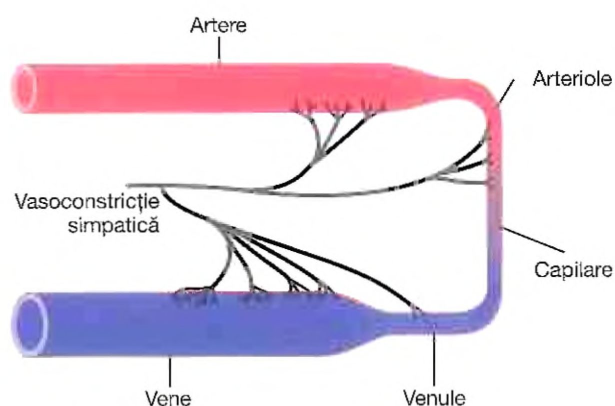


Figura 18-2. Inervația simpatică a circulației sistemice.

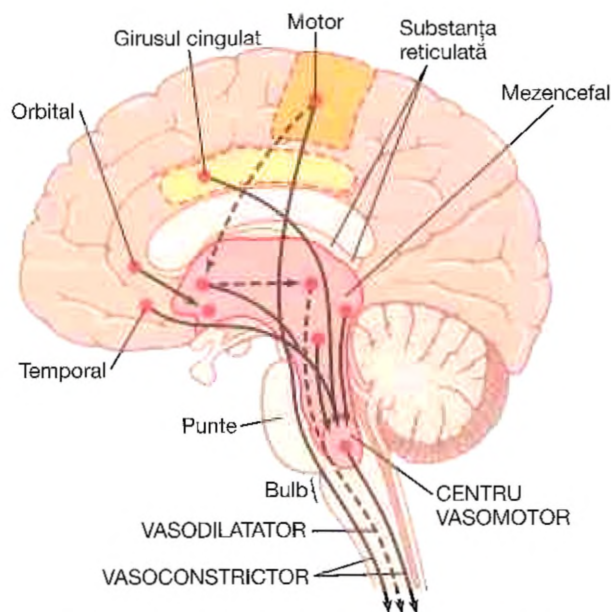


Figura 18-3. Arii cerebrale care dețin roluri importante în reglarea nervoasă a circulației. *Liniile întrerupte* reprezintă căi inhibitorii.

Sistemul vasoconstrictor simpatic și controlul acestuia de către sistemul nervos central

Nervii simpatici conțin extrem de multe *fibre nervoase vasoconstrictoare* și numai câteva fibre vasodilatatoare. Fibrele vasoconstrictoare se distribuie tuturor segmentelor sistemului circulator, însă predomină în anumite țesuturi. Acest efect vasoconstrictor simpatic este extrem de intens la nivelul rinichilor, intestinelor, splinei și tegumentului, însă este mult mai puțin intens în mușchii scheletici și în creier.

Centrul vasomotor cerebral și controlul exercitat de către acesta asupra sistemului vasoconstrictor. *Centrul vasomotor* este o arie localizată bilateral, în principal în substanța reticulată bulbară și în treimea inferioară a punții, după cum este reprezentat și în **Figurile 18-1** și **18-3**. Acest centru transmite impulsuri parasimpatice pe calea nervilor vagi către cord, dar și impulsuri simpatice pe calea măduvei spinării și a nervilor simpatici periferici, practic către toate arterele, arteriolele și venele corpului.

Deși organizarea globală a centrului vasomotor este încă neclară, experimentele au făcut posibilă identificarea unora dintre ariile importante ale acestuia, după cum urmează:

1. O *arie vasoconstrictoare* localizată bilateral în regiunile anterolaterale ale jumătății superioare a bulbului.

Neuronii cu originea în această arie se distribuie la toate nivelurile măduvei spinării, unde stimulează neuronii preganglionari vasoconstrictori ai sistemului nervos simpatic.

2. O *arie vasodilatatoare* localizată bilateral în regiunile anterolaterale ale jumătății inferioare a bulbului. Fibrele neuronilor de la acest nivel se proiectează ascendent către aria vasoconstrictoare descrisă anterior și îi inhibă activitatea vasoconstrictoare, ceea ce conduce la dilatație vasculară.
3. O *arie senzitivă* localizată bilateral la nivelul *nucleului tractului solitar* din porțiunile posterolaterale ale bulbului și punții inferioare. Neuronii din această arie primesc impulsuri nervoase senzitive de la sistemul circulator, în principal prin *nervii vagi* și *glosofaringieni*, iar impulsurile eferente de la această arie senzitivă contribuie la controlul activităților celor două arii – vasoconstrictoare și vasodilatatoare – ale centrului vasomotor, asigurând astfel controlul "reflex" al multor funcții circulatorii. Un exemplu în acest sens este reflexul baroreceptor pentru controlul presiunii arteriale, care va fi descris ulterior în acest capitol.

Vasoconstricția parțială continuă a vaselor sangvine este determinată în mod normal de tonusul vasoconstrictor simpatic. În condiții normale, aria vasoconstrictoare a centrului vasomotor transmite continuu semnale către fibrele nervoase simpatice vasoconstrictoare la nivelul întregului corp, determinând descărcarea continuă de impulsuri cu frecvență redusă a acestor fibre, cu o frecvență cuprinsă între un impuls la 2 secunde până la două impulsuri pe secundă. Această descărcare continuă este denumită *tonus vasoconstrictor simpatic*. Impulsurile respective mențin în mod normal o stare parțială de contracție a vaselor sangvine, care poartă denumirea de *tonus vasomotor*.

Figura 18-4 demonstrează importanța tonusului vasoconstrictor. În experimentul de laborator ilustrat s-a realizat rahianestezia totală a animalului. Substanța anestezică a realizat blocarea completă a transmiterii tuturor impulsurilor nervoase simpatice de la măduva spinării către periferie. Ca rezultat, presiunea arterială a scăzut de la 100 la 50 mmHg, ceea ce demonstrează efectul pierderii tonusului vasoconstrictor la nivelul întregului corp. După câteva minute a fost injectată în circulație o cantitate mică de norepinefrină (norepinefrina este principala substanță hormonală vasoconstrictoare secretată la nivelul terminațiilor fibrelor nervoase vasoconstrictoare simpatice din organism). Pe măsură ce norepinefrina injectată a ajuns pe cale sangvină în toate vasele de sânge, la nivelul acestora s-a produs vasoconstricție, iar presiunea arterială a crescut la un nivel care l-a depășit pe cel normal timp de 1-3 minute, până când norepinefrina a fost distrusă.

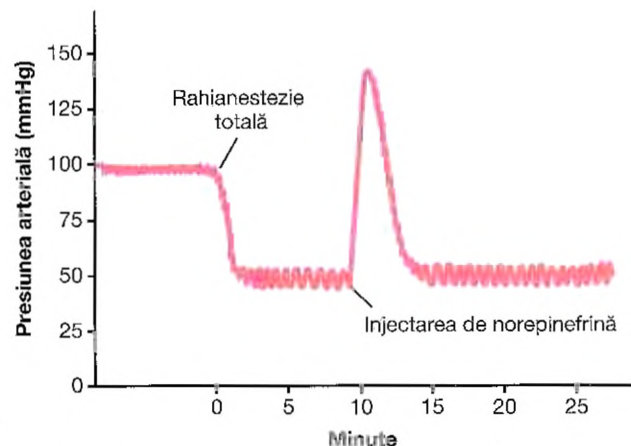


Figura 18-4. Efectul rahianesteziei totale asupra presiunii arteriale; se observă reducerea marcată a presiunii datorită dispariției "tonusului vasomotor".

Controlul activității cardiace realizat de centrul vasomotor. Centrul vasomotor controlează simultan atât gradul vasoconstricției, cât și activitatea cardiacă. Porțiunile *laterale* ale centrului vasomotor transmit impulsuri excitatorii către cord pe calea fibrelor nervoase simpatice, atunci când este necesară creșterea frecvenței și contractilității cardiace. În schimb, în situațiile în care este necesară reducerea funcției de pompă a inimii, porțiunea *medială* a centrului vasomotor trimite impulsuri către *nucleii motori dorsali ai nervului vag* adiacenți, care apoi transmit impulsuri parasimpatice prin acești nervi către cord pentru a determina reducerea frecvenței și contractilității cardiace. De aceea, centrul vasomotor poate interveni atât în creșterea, cât și în scăderea activității cardiace. Frecvența și forța de contracție a inimii cresc de obicei atunci când se produce vasoconstricție și scad atunci când vasoconstricția este inhibată.

Controlul centrului vasomotor realizat de centri nervoși superiori. Numeroși neuroni mici localizați la nivelul *substanței reticulate* din *punte, mezencefal* și *diencefal* pot fie să stimuleze, fie să inhibe centrul vasomotor. Substanța reticulată este reprezentată în **Figura 18-3**. În general, neuronii din regiunile situate lateral și cranial ale substanței reticulate au efect excitator, pe când cei localizați în regiunile situate medial și inferior au efect inhibitor.

Hipotalamusul joacă un rol deosebit de important în controlul sistemului vasoconstrictor deoarece poate exercita efecte puternice excitatorii sau inhibitorii asupra centrului vasomotor. *Porțiunile posterolaterale* ale hipotalamusului determină în principal stimulare, în timp ce *porțiunea anterioară* poate determina stimulare ușoară sau inhibiție ușoară, în funcție de zona stimulată la nivelul hipotalamusului anterior.

Numeroase regiuni ale *cortexului cerebral* pot de asemenea să stimuleze sau să inhibe centrul vasomotor. De exemplu, stimularea *cortexului motor* excită centrul vasomotor datorită impulsurilor transmise descendent către hipotalamus și de la nivelul acestuia către centrul vasomotor. De asemenea, prin stimularea *lobului temporal anterior, a ariilor orbitale din cortexul frontal, a porțiunii anterioare a girusului cingulat, a amigdalei, a septului* și *a hipocampului*, centrul vasomotor poate fi excitat sau inhibat, în funcție de zonele stimulate la nivelul acestor arii și de intensitatea stimulului. Astfel, regiuni

bazale întinse ale creierului pot exercita efecte marcate asupra funcției cardiovasculare.

Norepinefrina – neurotransmițător simpatic vasoconstrictor. Substanța secretată la nivelul terminațiilor nervilor vasoconstrictori este aproape în totalitate reprezentată de norepinefrină. Norepinefrina acționează direct asupra *receptorilor alfa-adrenergici* din mușchiul neted vascular, producând vasoconstricție, așa cum va fi discutat în Capitolul 61.

Medulosuprarenalele și relațiile acestora cu sistemul vasoconstrictor simpatic. Impulsurile simpatice sunt transmise către medulosuprarenale simultan cu cele transmise către vasele sangvine. Aceste impulsuri determină *secreția glandulară de epinefrină și norepinefrină în sângele circulant.* Acești doi hormoni sunt transportați în circulație către toate regiunile corpului, unde acționează direct asupra tuturor vaselor sangvine, producând de obicei vasoconstricție. În câteva țesuturi *epinefrina* determină vasodilatație, deoarece exercită și un efect de stimulare a *receptorilor beta-adrenergici,* determinând dilatația și nu constricția anumitor vase, după cum este discutat în Capitolul 61.

Sistemul vasodilatator simpatic și controlul acestuia de către sistemul nervos central. Nervii simpatici care ajung la nivelul mușchilor scheletici conțin alături de fibrele vasoconstrictoare și fibre *vasodilatatoare* simpatice. La anumite animale, de exemplu la pisică, aceste fibre dilatatoare eliberează din terminațiile nervoase *acetilcolină* și nu norepinefrină, cu toate că la primate se consideră că efectul vasodilatator este determinat de epinefrina care stimulează receptorii beta-adrenergici specifici din vasele corespunzătoare mușchilor.

Calea neuronală centrală pentru controlul sistemului vasodilatator este reprezentată prin liniile întrerupte din **Figura 18-3**. Regiunea principală din creier care controlează acest sistem este *hipotalamusul anterior.*

Rolul posibil al sistemului vasodilatator simpatic. Sistemul vasodilatator simpatic nu pare a avea un rol major în controlul circulației la om, deoarece blocarea completă a nervilor simpatici care ajung la mușchi afectează nesemnificativ capacitatea acestora de a-și controla fluxului sangvin în funcție de necesități. Totuși, unele experimente sugerează că la debutul activității fizice, sistemul vasodilatator simpatic ar putea determina vasodilatația inițială în mușchii scheletici, pemițând astfel *creșterea anticipată a fluxului sangvin* chiar înainte ca mușchii să necesite elemente nutritive suplimentare. Există dovezi conform cărora în organismul uman, răspunsul vasodilatator "simpatic" din mușchii scheletici poate fi mediat de către epinefrina din circulație, care stimulează receptorii beta-adrenegici, sau de către oxidul nitric eliberat din endoteliul vascular ca răspuns la stimularea exercitată de acetilcolină.

Lipotimia de natură emoțională – sincopa vasovagală. La persoanele care prezintă tulburări emoționale intense se produce o reacție vasodilatatoare interesantă care conduce la sincopă. În această situație este activat sistemul vasodilatator muscular, iar în același timp centrul cardioinhibitor vagal transmite semnale puternice către cord pentru a reduce semnificativ frecvența cardiacă. Presiunea asrterială scade rapid, ceea ce determină reducerea fluxului sangvin cerebral și consecutiv pierderea conștienței. Acest efect general este numit *sincopă vasovagală.* Sincopa de natură emoțională se manifestă inițial prin disconfort emoțional generat la nivelul cortexului cerebral. Impulsurile ajung probabil la centrul vasodilatator din hipotalamusul anterior, în vecinătatea centrilor vagali bulbari, la cord prin nervii vagi și, de asemenea, pe căi spinale, la nervii *vasodilatatori simpatici* ai mușchilor.

Rolul sistemului nervos în controlul rapid al presiunii arteriale

Una dintre cele mai importante funcții ale sistemului nervos în controlul circulației este capacitatea acestuia de a determina creșterea rapidă a presiunii arteriale. În acest scop, toate funcțiile vasoconstrictoare și cardioacceleratoare ale sistemului nervos simpatic sunt stimulate simultan. În același timp se produce inhibiția reciproacă a impulsurilor inhibitorii vagale parasimpatice transmise către cord. Astfel, se produc simultan trei modificări majore, fiecare dintre acestea contribuind la creșterea presiunii arteriale:

1. *Vasoconstricția majorității arteriolelor din circulația sistemică.* Acest efect conduce la creșterea semnificativă a rezistenței periferice totale, crescând astfel presiunea arterială.
2. *Vasoconstricție intensă predominant la nivelul venelor (dar și la nivelul celorlalte vase mari din circulație).* Datorită acestui efect, sângele este deplasat din vasele periferice mari către cord, crescând astfel volumul sangvin intracardiac. Distensia cardiacă determină ulterior creșterea accentuată a forței contractile, urmată de pomparea de către inimă a unor cantități crescute de sânge. Acest efect conduce de asemenea la creșterea presiunii arteriale.
3. În al treilea rând, *cordul este stimulat direct de sistemul nervos autonom, cu amplificarea suplimentară a funcției de pompă.* Mare parte din acest efect se datorează creșterii frecvenței cardiace, uneori chiar de trei ori față de valoarea normală. În plus, impulsurile nervoase simpatice au o acțiune directă importantă de creștere a forței de contracție a miocardului, ceea ce contribuie de asemenea la capacitatea crescută a inimii de a pompa volume mai mari de sânge. Comparativ cu condițiile normale, în timpul stimulării simpatice intense inima poate pompa un volum de sânge aproape dublu. Aceste influențe determină creșterea și mai accentuată a presiunii arteriale.

Controlul nervos al presiunii arteriale este rapid. O caracteristică deosebit de importantă a controlului nervos al presiunii arteriale este rapiditatea răspunsului, care debutează în câteva secunde și adeseori induce creșterea presiunii în 5-10 secunde până la o valoare dublă față de cea normală. În schimb, inhibiția bruscă a stimulării nervoase cardiovasculare poate reduce valoarea presiunii arteriale până la jumătate din cea

normală în 10 până la 40 de secunde. De aceea controlul nervos este indiscutabil cel mai rapid dintre toate mecanismele prin care se realizează controlul presiunii arteriale.

CREȘTEREA PRESIUNII ARTERIALE ÎN TIMPUL EFORTULUI FIZIC ȘI AL ALTOR SITUAȚII DE STRES

Un exemplu important legat de capacitatea sistemului nervos de a crește presiunea arterială este reprezentat de creșterea presiunii înregistrate în timpul efortului fizic. În timpul activității fizice intense, mușchii necesită un aport sangvin mult crescut. O parte din această creștere se realizează prin vasodilatația locală a vaselor din mușchi, determinată de creșterea metabolismului celulelor musculare, după cum a fost explicat în Capitolul 17. O creștere suplimentară a presiunii arteriale se realizează prin stimularea simpatică globală a circulației în timpul activității fizice. În timpul activității fizice intense, presiunea arterială crește cu aproximativ 30-40%, ceea ce determină creșterea de aproape încă două ori a fluxului sangvin.

Creșterea presiunii arteriale în timpul efortului fizic este determinată în principal de efectele activității sistemul nervos. În același timp în care ariile motorii cerebrale sunt activate pentru realizarea contracțiilor musculare, cea mai mare parte a sistemului reticulat activator din trunchiul cerebral este de asemenea activată, iar această activare include stimularea intensă a ariilor vasoconstrictoare și cardioacceleratoare ale centrului vasomotor. Aceste efecte determină creșterea instantanee a presiunii arteriale pentru a fi în concordanță cu creșterea activității musculare.

În multe situații de stres, altele decât efortul fizic, se poate produce o creștere similară a presiunii arteriale. De exemplu, în situațiile caracterizate prin teamă extremă, presiunea arterială crește uneori cu până la 75-100 mmHg în doar câteva secunde. Acest fenomen este numit *reacție de alarmă* și asigură un exces de presiune arterială care furnizează imediat un aport sangvin tuturor mușchilor corpului, aceștia fiind astfel pregătiți să răspundă instantaneu în situația care impune îndepărtarea de pericol.

MECANISME REFLEXE PENTRU MENȚINEREA PRESIUNII ARTERIALE NORMALE

În afară de mecanismul prin care sistemul nervos autonom crește presiunea arterială ca răspuns la efortul fizic și la stres, există multiple mecanisme subliminale de control special care funcționează în permanență pentru menținerea presiunii arteriale la valoarea normală sau aproape de aceasta. Marea lor majoritate sunt *mecanisme reflexe de feedback negativ* și vor fi descrise în paragrafele următoare.

Sistemul baroreceptor pentru controlul presiunii arteriale – reflexele baroreceptoare

De departe, mecanismul nervos de control al presiunii arteriale cel mai bine cunoscut este *reflexul baroreceptor*. Practic, acest reflex este inițiat de receptori de întindere, denumiți *baroreceptori* sau *presoreceptori*, localizați în regiuni specifice din pereții multor artere sistemice mari. O creștere a presiunii arteriale determină distensia pereților arteriali și stimularea baroreceptorilor, care transmit impulsuri către SNC. Semnalele de feedback sunt transmise ulterior pe calea sistemului nervos autonom la nivel circulator pentru scăderea presiunii arteriale către nivelul normal.

Structura funcțională a baroreceptorilor și inervația acestora. Baroreceptorii sunt terminații nervoase ramificate dispuse în pereții arterelor; sunt stimulați ca urmare a distensiei pereților vaselor respective. Câțiva baroreceptori sunt localizați în peretele fiecărei artere mari din regiunile toracică și cervicală; însă, după cum se poate observa în **Figura 18-5**, baroreceptorii sunt extrem de numeroși în (1) peretele fiecărei artere carotide interne, imediat deasupra bifurcației carotidiene, aria fiind cunoscută sub denumirea de *sinus carotidian* și în (2) peretele crosei aortice.

În **Figura 18-5** se observă că impulsurile provenite de la "baroreceptorii carotidieni" sunt transmise prin *nervii Hering* (care au dimensiuni foarte reduse) către *nervii glosofaringieni* din regiunea cervicală superioară, iar apoi către *nucleul tractului solitar* din regiunea bulbară a trunchiului cerebral. Impulsurile provenite de la "baroreceptorii aortici" din crosa aortei sunt transmise pe calea *nervilor vagi* tot către nucleul tractului solitar din bulb.

Răspunsul baroreceptorilor la modificările presiunii arteriale. **Figura 18-6** reprezintă efectul pe care îl au diferitele valori ale presiunii arteriale asupra frecvenței impulsurilor transmise prin nervul Hering de la sinusul carotidian. Se observă că baroreceptorii sinusului carotidian nu sunt stimulați deloc de presiuni cuprinse între 0 și 50-60 mmHg, însă, la valori mai mari, răspund din ce în ce mai rapid și ating frecvența maximă de descărcare atunci când presiunea este de aproximativ 180 mmHg. Răspunsurile baroreceptorilor aortici sunt asemănătoare cu cele ale receptorilor carotidieni, cu excepția faptului că stimularea acestora se realizează în general la valori ale presiunii cu aproximativ 30 mmHg mai ridicate.

Trebuie remarcat că în intervalul normal al valorilor presiunii arteriale, în jur de 100 mmHg, chiar și o ușoară variație a presiunii determină o modificare puternică a impulsurilor generate la nivelul baroreceptorilor pentru a restabili valoarea normală a presiunii arteriale. Astfel, mecanismul baroreceptor de feedback are eficiență maximă în intervalul de presiune în care intervenția lui este cea mai necesară.

Baroreceptorii răspund extrem de rapid la variațiile presiunii arteriale; de fapt, frecvența generării impulsurilor crește într-o fracțiune de secundă în timpul fiecărei sistole și se reduce în timpul diastolei. Mai mult, *baroreceptorii răspund mult mai intens la variația rapidă a presiunii arteriale* decât la o presiune staționară. Așadar, dacă presiunea arterială medie este de 150 mmHg, însă la un moment dat crește rapid, rata transmiterii impulsurilor poate fi de până la două ori mai

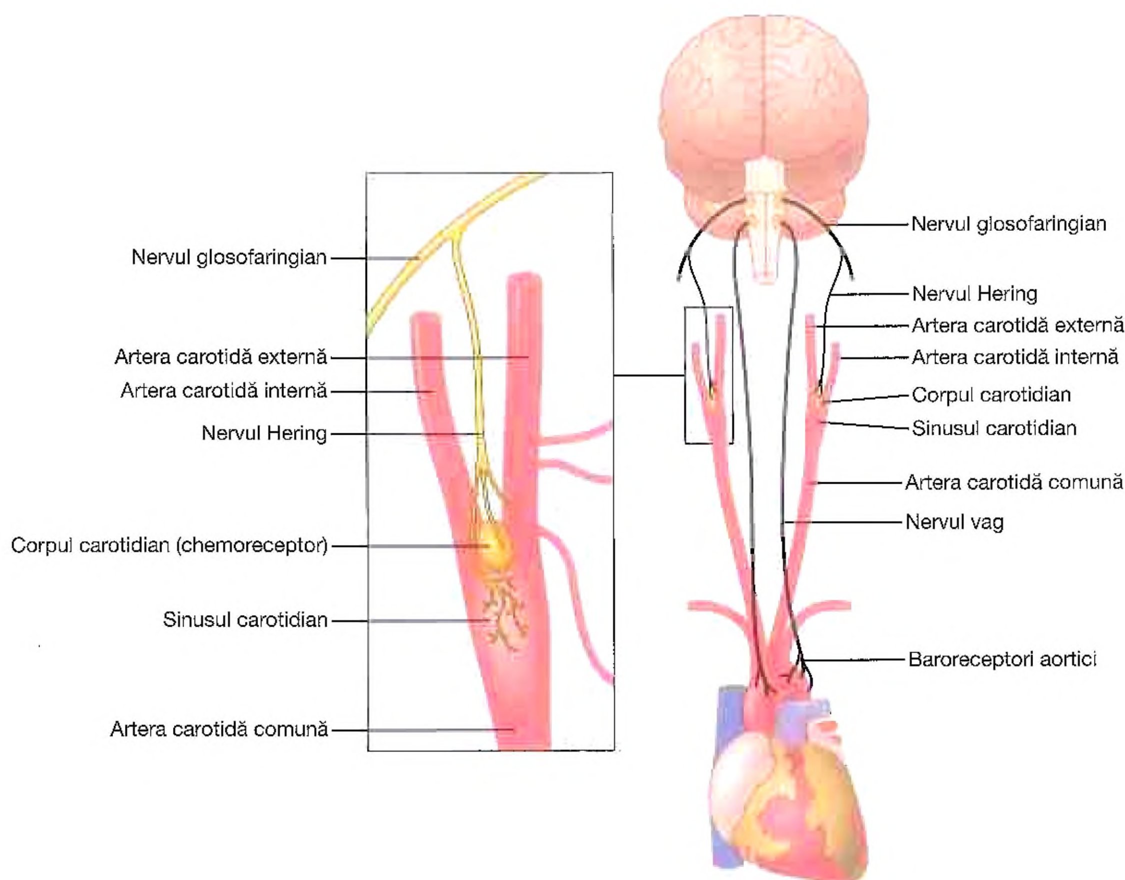


Figura 18-5. Sistemul baroreceptor pentru controlul presiunii arteriale.

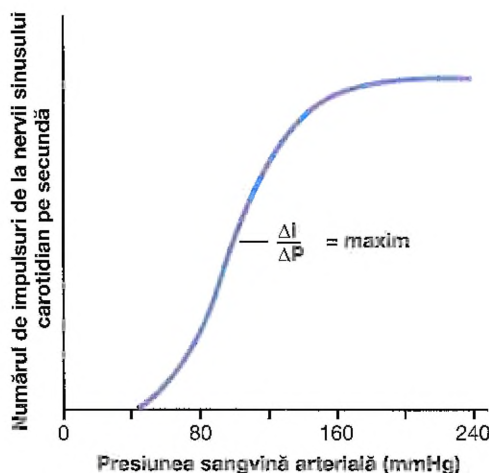


Figura 18-6. Activarea baroreceptorilor la diferite valori ale presiunii arteriale. ΔI, variația frecvenței impulsurilor nervoase provenite de la sinusul carotidian în fiecare secundă; ΔP, variația presiunii sângelui arterial exprimată în mmHg.

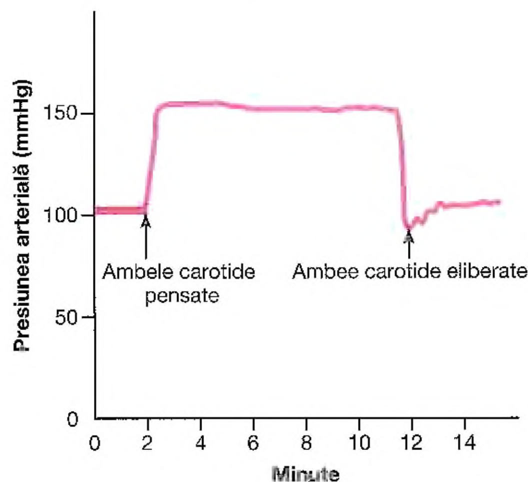


Figura 18-7. Efectul tipic al reflexului sinusului carotidian asupra presiunii aortice în cazul pensării ambelor artere carotide comune (după secționarea celor doi nervi vagi).

mare decât atunci când presiunea este staționară la valoarea de 150 mmHg.

Reflexul circulator inițiat de baroreceptori. După ce impulsurile de la nivelul baroreceptorilor au ajuns la nucleul tractului solitar din bulb, impulsuri secundare *inhibă centrul vasoconstrictor bulbar* și *stimulează centrul parasimpatic vagal.* Efectele nete sunt (1) *vasodilatația* venelor și arteriolelor din întregul sistem circulator periferic și (2) *reducerea frecvenței* și *contractilității cardiace.* De aceea, stimularea baroreceptorilor prin valori ridicate ale presiunii arteriale *determină* în mod reflex *scăderea presiunii arteriale,* atât din cauza scăderii

rezistenței periferice, cât și ca urmare a reducerii debitului cardiac. În schimb, scăderea valorii presiunii arteriale are un efect opus, determinând în mod reflex creșterea presiunii arteriale la valoarea normală.

Figura 18-7 reprezintă o modificare reflexă tipică a presiunii arteriale, cauzată de ocluzia celor două artere carotide comune, care induce scăderea presiunii la nivelul sinusului carotidian; ca urmare, numărul impulsurilor de la baroreceptori scade, determinând reducerea efectului inhibitor exercitat asupra centrului vasomotor. Ulterior, centrul vasomotor devine mult mai activ decât în mod obișnuit, determinând creșterea presiunii arteriale aortice și menținerea ridicată a acesteia pe tot parcursul intervalului de 10 minute în care arterele carotide sunt blocate. Îndepărtarea ocluziei permite creșterea presiunii în sinusurile carotidiene, iar reflexul sinusului carotidian determină scăderea imediată a presiunii aortice la o valoare relativ mai mică decât cea normală, ca o compensare suplimentară momentană, iar după aceea presiunea revine la normal pe parcursul minutului următor.

Baroreceptorii atenuează variațiile presiunii arteriale în timpul modificărilor posturii corpului. Capacitatea baroreceptorilor de a menține presiunea arterială relativ constantă la nivelul părții superioare a corpului este importantă atunci când o persoana trece din clinostatism în ortostatism. Imediat după ridicarea în picioare presiunea arterială de la nivelul capului și din partea superioară a corpului tinde să scadă, iar reducerea marcată a acesteia poate determina pierderea cunoștinței. Însă, reducerea presiunii asupra baroreceptorilor activează un reflex imediat, cu producerea unei descărcări simpatice intense în tot corpul, minimalizând reducerea presiunii de la nivelul capului și părții superioare a corpului.

Funcția "tampon" a sistemului baroreceptor pentru controlul presiunii arteriale. Deoarece sistemul baroreceptor se opune atât creșterii, cât și scăderii presiunii arteriale, acesta poartă denumirea de *sistem tampon pentru presiune*, iar fibrele nervoase de la nivelul baroreceptorilor sunt denumite *fibre nervoase tampon*.

Figura 18-8 ilustrează importanța acestei funcții tampon a baroreceptorilor. Imaginea din partea superioară a figurii reprezintă o înregistrare a presiunii arteriale timp de 2 ore la un câine normal, iar imaginea din partea inferioară reprezintă înregistrarea presiunii la un câine la care au fost secționate terminațiile nervoase baroreceptoare, atât de la nivelul sinusurilor carotidiene, cât și de la nivelul aortei. Se observă variabilitatea extremă a valorilor presiunii arteriale la animalul denervat, determinată de evenimente cotidiene simple, cum ar fi poziția culcat, ortostatismul, bucuria, alimentația, defecația și zgomotele.

Figura 18-9 prezintă distribuția în funcție de frecvențele presiunilor arteriale medii înregistrate timp de 24 de ore atât la câinele normal, cât și la câinele denervat. Se observă că atunci când baroreceptorii funcționează normal, presiunea arterială medie rămâne pe tot parcursul zilei în intervalul îngust 85-115 mmHg, având în cea mai mare parte a zile valoarea de 100 mmHg. În schimb, după denervarea baroreceptorilor, curba distribuției de frecvență a devenit curba aplatizată și de

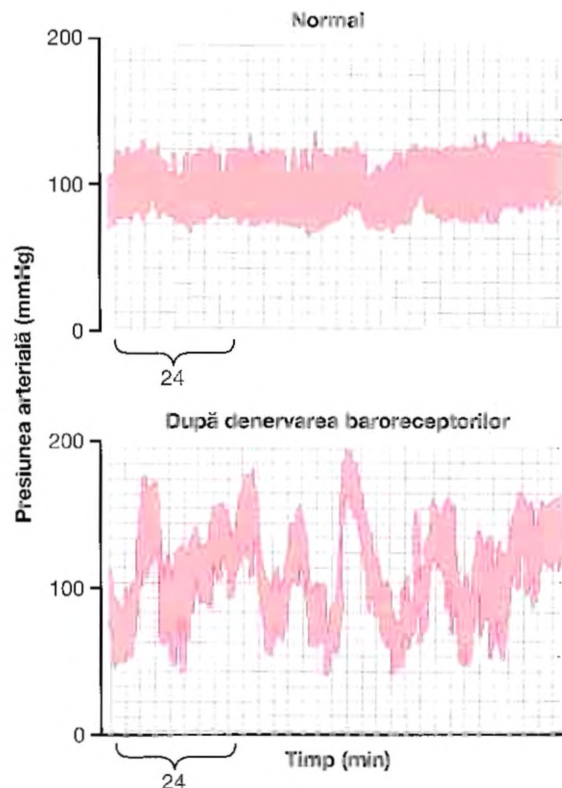


Figura 18-8. Înregistrări timp de două ore ale presiunii arteriale la un câine normal (*sus*) și la același câine (*jos*) la câteva săptămâni după denervarea baroreceptorilor. *(Modificat după Cowley AW Jr, Liard JF, Guyton AC: Role of baroreceptor reflex in daily control of arterial blood pressure and other variables in dogs. Circ Res 32:564, 1973. Cu permisiunea American Heart Association, Inc.)*

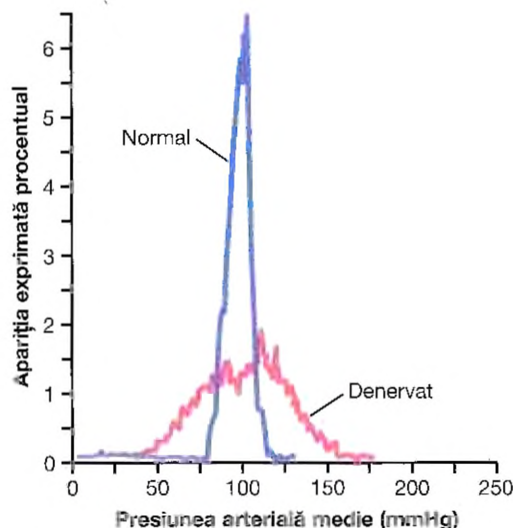


Figura 18-9. Curbele distribuției în funcție de frecvență ale presiunii arteriale într-un interval de 24 de ore la un câine normal și la același câine după câteva săptămâni de la denervarea baroreceptorilor. *(Modificat după Cowley AW Jr, Liard JF, Guyton AC: Role of baroreceptor reflex in daily control of arterial blood pressure and other variables in dogs. Circ Res 32:564, 1973. Cu permisiunea American Heart Association, Inc.)*

amplitudine joasă din figură, care arată că intervalul de presiune a crescut de 2,5 ori, cu scăderi frecvente ale presiunii arteriale până la 50 mmHg sau cu creșteri peste 160 mmHg. Astfel se poate observa variabilitatea extremă a presiunii în absența sistemului baroreceptor arterial.

Prin urmare, rolul principal al sistemului baroreceptor arterial este de a reduce variația momentană a presiunii arteriale la aproximativ o treime din variația care ar fi înregistrată în absența acestui sistem.

Sunt importanți baroreceptorii pentru reglarea pe termen lung a presiunii arteriale? Cu toate că baroreceptorii arteriali realizează controlul momentan puternic al presiunii arteriale, importanța acestora în reglarea presiunii pe termen lung este controversată. Unul dintre motivele pentru care baroreceptorii au fost considerați de către unii cercetători ca fiind relativ lipsiți de importanță în reglarea pe termen lung a presiunii arteriale este faptul că aceștia tind să se *reseteze* după 1-2 zile la nivelul presiunii la care sunt expuși. Așadar, dacă presiunea arterială crește de la valoarea de 100 mmHg la 160 mmHg, inițial sunt transmise de la nivelul baroreceptorilor impulsuri cu frecvență foarte crescută. Pe parcursul următoarelor câteva minute, rata descărcării impulsurilor se reduce considerabil; apoi se reduce mult mai lent în următoarele 1-2 zile, iar la finalul acestui interval rata descărcării revine aproape de valoarea normală, în pofida faptului că presiunea arterială medie rămâne la valoarea de 160 mmHg. În schimb, atunci când presiunea arterială scade la un nivel foarte mic, baroreceptorii nu transmit inițial impulsuri, însă treptat, după 1-2 zile, rata descărcării baroreceptorilor revine către nivelul de control.

"Resetarea" baroreceptorilor poate atenua capacitatea acestora de a corecta dereglările care tind să modifice presiunea arterială pentru un interval mai lung de câteva zile. Studiile experimentale au sugerat însă că baroreceptorii nu se resetează complet și astfel ar putea contribui la reglarea pe termen lung a presiunii arteriale, în special prin influențarea activității nervoase simpatice de la nivel renal. De exemplu, creșteri prelungite ale valorilor presiunii arteriale pot declanșa reflexe baroreceptoare, care mediază reducerea activității nervoase simpatice renale, ceea ce favorizează creșterea excreției renale de sodiu și de apă. Efectul determină la rândul său scăderea treptată a volumului sangvin, fapt care contribuie la restabilirea valorii normale a presiunii arteriale. Astfel, reglarea pe termen lung a presiunii arteriale medii de către baroreceptori presupune interacțiunea cu sisteme adiționale, în principal cu sistemul care controlează relația dintre funcția renală, fluidele organismului și presiunea arterială (împreună cu mecanismele nervoase și hormonale asociate), așa cum este discutat în Capitolele 19 și 30.

Controlul presiunii arteriale de către chemoreceptorii carotidieni și aortici – efectul deficitului de oxigen asupra presiunii arteriale. În strânsă relație cu sistemul baroreceptor pentru controlul presiunii arteriale funcționează un *reflex chemoreceptor*, care operează în mare parte în același mod ca și reflexul baroreceptor, cu excepția faptului că răspunsul este inițiat de *chemoreceptori*, în locul receptorilor de întindere.

Chemoreceptorii sunt celule chemosensibile stimulate de deficitul de oxigen, excesul de dioxid de carbon și excesul de ioni de hidrogen. Aceștia sunt localizați în diferite *organe chemoreceptoare*, fiecare având dimensiunea de aproximativ 2 milimetri (doi *corpi carotidieni* – câte unul situat la bifurcația fiecărei artere carotide comune – și de obicei 1-3 *corpi aortici* dispuși paraaortic). Chemoreceptorii stimulează fibrele nervoase care, împreună cu fibrele de la baroreceptori, au traiect prin nervii Hering și nervii vagi și ajung în centrul vasomotor din trunchiul cerebral.

Fiecare corp carotidian sau aortic este irigat abundent de către o mică arteră nutritivă, astfel încât chemoreceptorii se află întotdeauna în strâns contact cu sângele arterial. De fiecare dată când presiunea arterială scade sub un nivel critic, chemoreceptorii sunt stimulați, deoarece diminuarea fluxului sangvin determină reducerea aportului de oxigen și acumularea în exces a dioxidului de carbon și a ionilor de hidrogen, care nu mai pot fi îndepărtați de fluxul sangvin lent.

Impulsurile transmise de la chemoreceptori *stimulează* centrul vasomotor, iar acesta determină creșterea presiunii arteriale înapoi la valoarea normală. Totuși, reflexul chemoreceptor devine important pentru controlul presiunii arteriale doar în momentul în care aceasta scade sub 80 mmHg. În consecință, acest reflex este important numai la presiuni joase, când are rol adjuvant în prevenirea scăderii ulterioare a valorilor presiunii arteriale.

Chemoreceptorii sunt discutați pe larg în Capitolul 42, în relație cu *controlul respirator*, în cadrul căruia aceștia joacă un rol mult mai important decât în reglarea tensiunii arteriale.

Reflexele atriale și arteriale pulmonare care ajută la reglarea presiunii arteriale. Atât atriile cât și arterele pulmonare conțin în pereții lor receptori de întindere denumiți *receptori de presiune scăzută*. Aceștia sunt similari cu baroreceptorii de la nivelul arterelor sistemice mari. Receptorii de presiune scăzută joacă un rol important, în special în minimalizarea variațiilor presiunii arteriale ca răspuns la variațiile volumului sangvin. Pentru a exemplifica, dacă se injectează brusc 300 mililitri de sânge unui câine ai cărui receptori sunt funcționali, presiunea arterială crește cu doar circa 15 mmHg. În situația în care *baroreceptorii arteriali* sunt *denervați*, presiunea crește cu aproximativ 40 mmHg. Dacă *receptorii de presiune scăzută* sunt de asemenea *denervați*, atunci presiunea crește cu aproximativ 100 mmHg.

Astfel, s-a stabilit că deși receptorii de presiune scăzută din artera pulmonară și din atrii nu pot detecta presiunea arterială sistemică, aceștia detectează creșterile simultane ale presiunii cauzate de creșterea volumului în ariile cu presiune scăzută a circulației, iar apoi activează reflexe în paralel cu reflexele baroreceptorilor pentru a amplifica întregul sistem reflex de control al presiunii arteriale.

Reflexe atriale care activează rinichii – "reflexul de volum". Distensia atriilor determină de asemenea dilatația reflexă a arteriolelor renale aferente. Alte impulsuri sunt transmise simultan de la atrii către hipotalamus pentru a reduce secreția de hormon antidiuretic (ADH). Rezistența

scăzută din arteriolele aferente renale conduce la creșterea presiunii în capilarele glomerulare, cu creșterea consecutivă a filtrării lichidului în tubulii renali. Reducerea secreției de ADH conduce la scăderea reabsorbției tubulare a apei. Combinația acestor două efecte – creșterea filtrării glomerulare și scăderea reabsorbției lichidului – determină amplificarea eliminărilor urinare și restabilirea valorii normale a volumului sangvin. (În Capitolul 19 se va vedea că distensia atrială produsă de creșterea volumului sangvin exercită și un efect hormonal asupra rinichilor – eliberarea de *peptid natriuretic atrial* – care amplifică excreția și revenirea volumului sangvin către valoarea normală).

Toate aceste mecanisme care contribuie la restabilirea valorii normale a volumului sangvin după o supraîncărcare lichidiană, controlează indirect presiunea arterială și volumul sangvin, deoarece volumul în exces determină creșterea debitului cardiac și conduce astfel la creșterea presiunii arteriale. Acest mecanism reflex va fi discutat și în Capitolul 30, împreună cu alte mecanisme implicate în controlul volumului sangvin.

Controlul atrial reflex al frecvenței cardiace (reflexul Bainbridge). Creșterea presiunii arteriale determină de asemenea și creșterea frecvenței cardiace, uneori cu până la 75%. Această creștere se datorează în mică măsură efectului direct exercitat de volumul atrial crescut asupra nodulului sinusal; în Capitolul 10 s-a subliniat că acest efect direct poate crește frecvența cardiacă cu până la 15%. O creștere adițională de 40-60% a frecvenței cardiace este cauzată de un reflex nervos denumit *reflexul Bainbridge.* Receptorii atriali de întindere transmit impulsuri aferente prin nervii vagi către bulb. Ulterior sunt transmise impulsuri eferente înapoi prin nervii vagi și simpatici pentru creșterea frecvenței și contractilității cardiace. Astfel, acest reflex ajută la prevenirea stagnării sângelui în vene, atrii și în circulația pulmonară.

RĂSPUNSUL SNC LA ISCHEMIE – CONTROLUL PRESIUNII ARTERIALE DE CĂTRE CENTRUL VASOMOTOR DIN TRUNCHIUL CEREBRAL CA RĂSPUNS LA REDUCEREA FLUXULUI SANGVIN CEREBRAL

Cea mai mare parte a controlului nervos al presiunii sangvine se realizează prin reflexe cu originea la nivelul baroreceptorilor, chemoreceptorilor și receptorilor de presiune scăzută, toți aceștia fiind localizați în circulația periferică, deci în afara creierului. Însă, atunci când fluxul sangvin către centrul vasomotor din regiunea inferioară a trunchiului cerebral scade suficient de mult încât să conducă la deficit nutrițional – deci să determine *ischemie cerebrală* – neuronii vasoconstrictori și cardioacceleratori din centrul vasomotor răspund direct la ischemie, iar nivelul lor de stimulare crește. În această situație, presiunea arterială sistemică crește frecvent până la nivelul maxim posibil care poate fi susținut de activitatea de pompă a inimii. Se consideră că efectul este determinat de incapacitatea sângelui (care circulă cu viteză redusă) de a transporta dioxidul de carbon de la nivelul centrului vasomotor din trunchiul cerebral. Atunci când fluxul sangvin prin centrul vasomotor scade, concentrația locală a dioxidului de carbon crește foarte mult și are un efect extrem de puternic de stimulare a centrilor simpatici din bulb.

Este posibil ca alți factori, precum acumularea acidului lactic și a altor substanțe acide la nivelul centrului vasomotor, să contribuie de asemenea la stimularea pronunțată și la creșterea presiunii arteriale. Creșterea presiunii arteriale ca răspuns la ischemia cerebrală este cunoscută ca *răspunsul SNC la ischemie.*

Efectul ischemiei asupra activității vasomotorii poate crește extrem de mult presiunea arterială uneori chiar la valori de 250 mmHg pentru intervale de timp de până la 10 minute. *Gradul vasoconstricției simpatice cauzate de ischemia cerebrală intensă este adeseori atât de important, încât unele dintre vasele periferice devin complet sau aproape complet închise.* De exemplu, producția de urină la nivel renal încetează aproape complet din cauza constricției arteriolare ca răspuns la descărcarea simpatică. Ca urmare, *răspunsul SNC la ischemie este unul dintre cei mai puternici factori activatori ai sistemului vasoconstrictor simpatic.*

Importanța răspunsului SNC la ischemie pentru reglarea presiunii arteriale. Deși răspunsul SNC la ischemie este foarte puternic, acesta nu devine semnificativ decât atunci când presiunea arterială scade mult sub nivelul normal, la valori de 60 mmHg sau mai mici, gradul de stimulare fiind maxim la o presiune arterială de 15-20 mmHg. De aceea, răspunsul SNC la ischemie nu este unul dintre mecanismele uzuale pentru reglarea presiunii arteriale. În schimb, rolul său principal este de a *regla tensiunea arterială în situații de urgență, când acționează rapid și foarte intens pentru a împiedica scăderea în continuare a presiunii arteriale atunci când fluxul sangvin cerebral scade la valori alarmante, aproape de nivelul letal.* Mecanismul este uneori denumit și "ultima linie de apărare" pentru controlul presiunii arteriale.

Reacția Cushing de creștere a presiunii în jurul encefalului. Așa-numita *reacție Cushing* reprezintă un tip special de răspuns al SNC la ischemie, care este determinat de creșterea presiunii lichidului cefalorahidian la nivelul cutiei craniene. De exemplu, atunci când presiunea lichidului cefalorahidian crește până la o valoare egală cu presiunea arterială, se produce compresia substanței cerebrale precum și a arterelor cerebrale, astfel încât aportul sangvin cerebral este întrerupt. Acest proces inițiază răspunsul SNC la ischemie, care determină creșterea presiunii arteriale. Atunci când presiunea crește până la un nivel mai mare decât presiunea lichidului cefalorahidian, fluxul sangvin este direcționat la nivelul vaselor cerebrale pentru ameliorarea ischemiei cerebrale. De obicei, presiunea sangvină se stabilizează la un nou nivel de echilibru, ușor mai mare decât presiunea lichidului cefalorahidian, permițând astfel reluarea circulației sângelui prin vasele cerebrale. Reacția Cushing contribuie la protecția centrilor vitali cerebrali față de pierderea aportului nutrițional în situația în care creșterea presiunii lichidului cefalorahidian este atât de mare încât determină compresia arterelor cerebrale.

CARACTERISTICI SPECIALE ALE CONTROLULUI NERVOS AL PRESIUNII ARTERIALE

ROLUL MUȘCHILOR SCHELETICI ȘI AL INERVAȚIEI ACESTORA ÎN CREȘTEREA DEBITULUI CARDIAC ȘI A PRESIUNII ARTERIALE

Deși cea mai rapidă cale de reglare nervoasă a circulației este reprezentată de sistemul nervos autonom, există cel puțin două situații în care mușchii scheletici și inervația acestora joacă de asemenea roluri importante în cadrul răspunsurilor circulatorii.

Reflexul de compresie abdominală. Atunci când este activat un reflex baroreceptor sau chemoreceptor, se transmit simultan impulsuri nervoase către mușchii scheletici ai corpului, în particular către mușchii abdominali. Sunt comprimate astfel toate rezervoarele venoase de la nivelul abdomenului, ceea ce ajută la deplasarea sângelui din rezervoarele vasculare abdominale către cord. Ca rezultat, inima are la dispoziție cantități crescute de sânge pe care le poate pompa. Acest răspuns global este denumit *reflexul de compresie abdominală.* Efectul asupra circulației este similar cu cel determinat de impulsurile vasoconstrictoare simpatice care determină constricția venelor: creșterea simultană a debitului cardiac și a presiunii arteriale. Reflexul de compresie abdominală este probabil mult mai important decât s-a considerat în trecut, deoarece este bine cunoscut faptul că persoanele cu paralizia mușchilor scheletici au predispoziție mai mare la episoade de hipotensiune comparativ cu persoanele cu mușchii scheletici integri.

Creșterea debitului cardiac și a presiunii arteriale determinată de contracția mușchilor scheletici în timpul activității fizice. Atunci când mușchii scheletici se contractă în timpul activității, aceștia comprimă vasele sangvine de la nivelul întregului corp. Chiar și anticiparea activității fizice determină contracția mușchilor, comprimând astfel vasele musculare și intraabdominale. Această compresie conduce la deplasarea sângelui din vasele periferice către inimă și plămâni, cu creșterea consecutivă a debitului cardiac. Efectul respectiv este esențial în contribuția la creșterea de cinci până la șapte ori a debitului cardiac înregistrată uneori în timpul activității fizice intense. Creșterea debitului cardiac reprezintă la rândul său un element important pentru creșterea presiunii arteriale în timpul activității fizice, de obicei de la valoarea medie de 100 mmHg până la 130-160 mmHg.

VARIAȚIILE PRESIUNII ARTERIALE ODATĂ CU RESPIRAȚIA

Cu fiecare ciclu respirator, presiunea arterială crește și scade de obicei cu 4-6 mmHg, într-o manieră ondulatorie, ceea ce conduce la apariția *undelor respiratorii* ale presiunii arteriale. Aceste unde sunt consecința mai multor efecte diferite, dintre care unele sunt de natură reflexă, după cum urmează:

1. Multe dintre "impulsurile respiratorii" care iau naștere la nivelul centrului respirator bulbar se transmit și la centrul vasomotor în timpul fiecărui ciclu respirator.
2. De fiecare dată când persoana inspiră, presiunea toracică devine mai negativă decât în mod normal, ceea ce conduce la dilatația vaselor sangvine toracice. Acest efect reduce cantitatea de sânge care se întoarce la inima stângă și astfel reduce pentru moment debitul cardiac și presiunea arterială.
3. Variațiile presionale induse de respirație în vasele toracice pot stimula receptorii de întindere vasculari și atriali.

Cu toate că sunt dificil de analizat relațiile exacte dintre toți acești factori și undele respiratorii ale presiunii arteriale, rezultatul net înregistrat în timpul respirației normale constă în creșterea presiunii arteriale în faza incipientă a expirului și scăderea presiunii în timpul restului ciclului respirator. În timpul respirației profunde, presiunea sangvină poate varia cu până la 20 mmHg în timpul fiecărui ciclu respirator.

UNDELE "VASOMOTORII" ALE PRESIUNII ARTERIALE – OSCILAȚIA MECANISMELOR DE CONTROL REFLEX AL PRESIUNII

Adeseori, în timpul înregistrării presiunii arteriale, pe lângă undele presionale mici determinate de respirație pot fi observate unde mult mai mari – a căror amplitudine atinge uneori 10-40 mmHg – care sunt mai lente decât undele respiratorii. Durata fiecărui ciclu variază de la 26 secunde la câinele aflat sub anestezie până la 7-10 secunde la subiectul uman fără anestezie. Aceste unde sunt denumite *unde vasomotorii* sau *unde Mayer.* Astfel de înregistrări sunt prezentate în **Figura 18-10**, în care se observă creșterea și scăderea ciclică a presiunii arteriale.

Cauza undelor vasomotorii este reprezentată de "oscilația reflexă" a unuia sau mai multor mecanisme de control al presiunii arteriale, o parte dintre acestea fiind prezentate în paragrafele următoare.

Oscilația reflexelor baroreceptor și chemoreceptor. Undele vasomotorii din **Figura 18-10B** pot fi observate frecvent pe înregistrările experimentale ale presiunii, cu toate că de obicei sunt mult mai puțin ample decât cele prezentate în figură. Ele sunt determinate de obicei de oscilația *reflexului baroreceptor.* Astfel, presiunea crescută stimulează

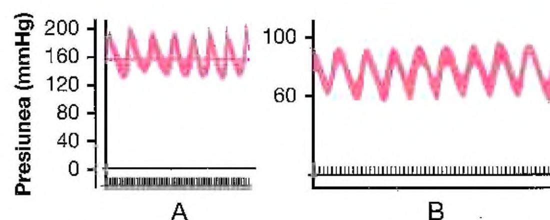


Figura 18-10. A, Unde vasomotorii determinate de oscilația răspunsului SNC la ischemie. **B,** Unde vasomotorii determinate de oscilația reflexului baroreceptor.

baroreceptorii; reflexul baroreceptor inhibă ulterior sistemul nervos simpatic și reduce presiunea arterială după câteva secunde. Reducerea presiunii conduce la scăderea stimulării baroreceptorilor, ceea ce permite reluarea activității centrului vasomotor, care determină creșterea presiunii. Răspunsul nu este instantaneu, fiind întârziat cu câteva secunde. Presiunea ridicată inițiază apoi un alt ciclu, iar oscilația continuă indefinit.

Reflexul chemoreceptor poate de asemenea să oscileze și să conducă la apariția unor unde de același tip. De obicei, acest reflex oscilează simultan cu reflexul baroreceptor. Probabil deține rolul cel mai important în producerea undelor vasomotorii atunci când presiunea arterială este în intervalul 40-80 mmHg, deoarece la aceste valori scăzute controlul chemoreceptor al circulației devine puternic, în timp ce controlul baroreceptor este redus.

Oscilația răspunsului SNC la ischemie. Aspectul înregistrării din **Figura 18-10A** este rezultatul oscilației mecanismului ischemic al SNC pentru controlul presiunii arteriale. În cadrul acestui experiment, presiunea lichidului cefalorahidian a fost crescută până la 160 mmHg, ceea ce a condus la compresia vaselor cerebrale și a inițiat răspunsul SNC la ischemie, cu creșterea presiunii arteriale până la 200 mmHg. La atingerea acestei valori, ischemia cerebrală a fost ameliorată și sistemul nervos simpatic a devenit inactiv. Ca rezultat, presiunea arterială a scăzut rapid la o valoare mult mai mică, ceea ce a condus încă o dată la ischemie cerebrală. Ischemia a inițiat apoi o altă creștere a presiunii. S-a produs din nou ameliorarea ischemiei, urmată de scăderea presiunii. Evenimentele s-au repetat ciclic atât timp cât presiunea lichidului cefalorahidian a rămas ridicată.

Astfel, orice mecanism reflex pentru controlul presiunii poate oscila dacă intensitatea mecanismului de feedback este suficient de mare și dacă există o întârziere între excitația receptorului de presiune și modificarea consecutivă a presiunii. Undele vasomotorii demonstrează că reflexele nervoase pentru controlul presiunii arteriale respectă aceleași principii valabile pentru sistemele de control mecanice și electrice. De exemplu, dacă semnalele de feedback transmise către mecanismul de ghidare al pilotului automat al unui avion sunt prea puternice și în același timp există o întârziere a răspunsului mecanismului de ghidare, avionul va oscila lateral dintr-o parte în alta în loc să urmeze o traiectorie rectilinie.

Bibliografie

Cowley AW Jr: Long-term control of arterial blood pressure. Physiol Rev 72:231, 1992.

DiBona GF: Physiology in perspective: the wisdom of the body. Neural control of the kidney. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 289:R633, 2005.

Fadel PJ, Raven PB: Human investigations into the arterial and cardiopulmonary baroreflexes during exercise. Exp Physiol 97:39, 2012.

Freeman R: Clinical practice. Neurogenic orthostatic hypotension. N Engl J Med 358:615, 2008.

Guyenet PG: The sympathetic control of blood pressure. Nat Rev Neurosci 7:335, 2006.

Guyenet PG, Abbott SB, Stornetta RL: The respiratory chemoreception conundrum: light at the end of the tunnel? Brain Res 1511: 126, 2013.

Guyton AC: Arterial Pressure and Hypertension. Philadelphia: WB Saunders, 1980.

Hall JE, da Silva AA, do Carmo JM, et al: Obesity-induced hypertension: role of sympathetic nervous system, leptin, and melanocortins. J Biol Chem 285:17271, 2010.

Jardine DL: Vasovagal syncope: new physiologic insights. Cardiol Clin 31:75, 2013.

Joyner MJ: Baroreceptor function during exercise: resetting the record. Exp Physiol 91:27, 2006.

Kaufman MP: The exercise pressor reflex in animals. Exp Physiol 97:51, 2012.

Ketch T, Biaggioni I, Robertson R, Robertson D: Four faces of baroreflex failure: hypertensive crisis, volatile hypertension, orthostatic tachycardia, and malignant vagotonia. Circulation 105:2518, 2002.

Lohmeier TE, Iliescu R: Chronic lowering of blood pressure by carotid baroreflex activation: mechanisms and potential for hypertension therapy. Hypertension 57:880, 2011.

Parati G, Esler M: The human sympathetic nervous system: its relevance in hypertension and heart failure. Eur Heart J 33:1058, 2012.

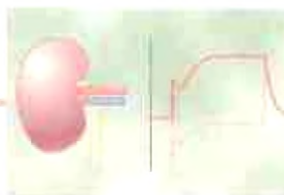
Paton JF, Sobotka PA, Fudim M, et al: The carotid body as a therapeutic target for the treatment of sympathetically mediated diseases. Hypertension 61:5, 2013.

Schultz HD, Li YL, Ding Y: Arterial chemoreceptors and sympathetic nerve activity: implications for hypertension and heart failure. Hypertension 50:6, 2007.

Seifer C: Carotid sinus syndrome. Cardiol Clin 31:111, 2013.

Stewart JM: Common syndromes of orthostatic intolerance. Pediatrics 131:968, 2013.

Zucker IH: Novel mechanisms of sympathetic regulation in chronic heart failure. Hypertension 48:1005, 2006.



Rolul rinichilor în reglarea pe termen lung a presiunii arteriale și în hipertensiune: sistemul integrat pentru controlul presiunii

După cum s-a discutat în Capitolul 18, sistemul nervos simpatic joacă un rol major în reglarea pe termen scurt a presiunii arteriale prin efectele sistemului nervos asupra rezistenței vasculare periferice și asupra capacității de pompă a inimii.

Însă organismul uman dispune și de mecanisme puternice pentru reglarea presiunii arteriale pe parcursul mai multor săptămâni sau luni. Acest control pe termen lung al presiunii arteriale este strâns legat de homeostazia lichidiană a organismului, care este determinată de echilibrul dintre aportul și pierderile de lichide. Pentru supraviețuirea pe termen lung trebuie să existe un echilibru între aportul și excreția de lichide, cerință îndeplinită de multiple mecanisme de control renale, care reglează excreția de sare și apă la acest nivel. În capitolul de față vor fi prezentate componente ale sistemului reno-vascular care dețin un rol dominant în reglarea pe termen lung a presiunii sangvine.

SISTEMUL RENO-VASCULAR PENTRU REGLAREA PRESIUNII ARTERIALE

Sistemul reno-vascular pentru reglarea presiunii arteriale acționează lent, dar intens, după cum urmează: dacă volumul sangvin crește, iar capacitanța vasculară nu este alterată, presiunea arterială va crește. Creșterea presiunii determină la rândul său excreția renală a volumului sangvin în exces, astfel încât presiunea revine la valoarea normală.

În dezvoltarea filogenetică, acest sistem reno-vascular pentru reglarea presiunii este unul primitiv. Este deja operațional la unul dintre vertebratele inferioare, și anume la țipar. La această specie, presiunea arterială este scăzută, având valoarea de numai 8-14 mmHg și ea crește direct proporțional cu volumul sangvin. La țipar, ingestia de apă de mare este continuă; aceasta se absoarbe în sânge și determină creșterea volumului sangvin și a presiunii arteriale. Totuși, atunci când presiunea crește prea mult, rinichii excretă în urină volumul în exces, determinând reducerea presiunii. La presiune scăzută, rinichii excretă o cantitate de lichid mult mai mică decât cea ingerată. De aceea, deoarece ingestia de apă de mare continuă, volumul de lichid extracelular, volumul sangvin și presiunea încep din nou să crească.

De-a lungul timpului, acest mecanism primitiv de reglare a presiunii arteriale s-a menținut aproape la fel ca la țipar; la om, eliminarea renală de apă și sare este la fel de sensibilă la variațiile presionale ca și la țipar sau chiar mai mult. Într-adevăr, la om o creștere a presiunii arteriale de numai câțiva mmHg poate dubla atât excreția renală de apă, fenomen denumit *diureză de presiune*, cât și excreția de sare, fenomen denumit *natriureză de presiune*.

La om, sistemul reno-vascular pentru reglarea presiunii arteriale, reprezintă la fel ca la țipar un mecanism de bază pentru controlul pe termen lung al presiunii arteriale. Însă, de-a lungul evoluției, acest sistem a fost mult rafinat prin adăugarea de mecanisme multiple, ceea ce a făcut să aibă un control mai precis. Un element deosebit de important care a fost adăugat este mecanismul renină-angiotensină, care va fi prezentat ulterior.

CUANTIFICAREA DIUREZEI DE PRESIUNE CA ELEMENT FUNDAMENTAL AL REGLĂRII PRESIUNII ARTERIALE

Figura 19-1 prezintă efectul mediu al diferitelor valori ale presiunii arteriale asupra volumului urinar măsurat pe un rinichi izolat, demonstrându-se creșterea marcată a excreției urinare pe măsură ce presiunea crește. Această creșterea a debitului urinar se numește *diureză de presiune*. Curba din această figură se numește *curba debitului urinar* sau *curba funcției renale*. La om, la o presiune arterială de 50 mmHg, debitul urinar este practic nul. La 100 mmHg este normal, iar la 200 mmHg este de aproximativ șase până la opt ori mai mare decât valoarea normală. Mai mult, creșterea presiunii arteriale nu amplifică numai volumul urinar, ci crește aproximativ în aceeași măsură și excreția de sodiu, fenomen denumit *natriureză de presiune*.

Demonstrarea experimentală a rolului sistemului reno-vascular în reglarea presiunii arteriale. **Figura 19-2** prezintă rezultatele unui experiment efectuat la câine, la care toate mecanismele nervoase reflexe de reglare a presiunii arteriale au fost inițial blocate. Apoi presiunea arterială a crescut brusc prin injectarea intravenoasă a unei cantități de 400 de mililitri de sânge. Se observă o creștere instantanee a debitului cardiac până la o valoare dublă față de normal și creșterea presiunii arteriale medii la 205 mmHg, cu 115 mmHg peste valoarea de repaus. Curba de mijloc ilustrează efectul exercitat de creșterea presiunii arteriale asupra debitului urinar, care a crescut de 12 ori. Odată cu

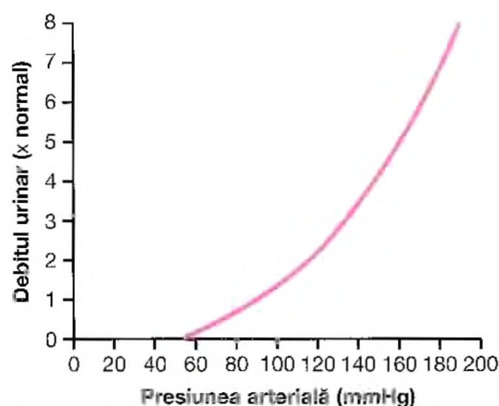


Figura 19-1. Curba tipică a debitului urinar măsurat pe un rinichi izolat și perfuzat, ilustrând fenomenul diurezei de presiune atunci când presiunea arterială crește peste valoarea normală.

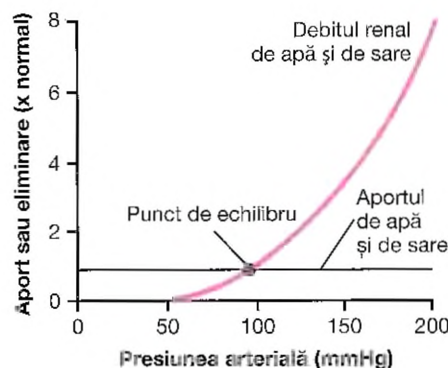


Figura 19-3. Analiza reglării presiunii arteriale prin egalizarea între curba debitului urinar și curba aportului de sare și apă. Punctul de echilibru reprezintă nivelul la care presiunea arterială va fi reglată. (În această figură și în figurile similare din acest capitol este ignorată acea mică parte a aportului de sare și apă care este eliminată din organism pe căi non-renale.)

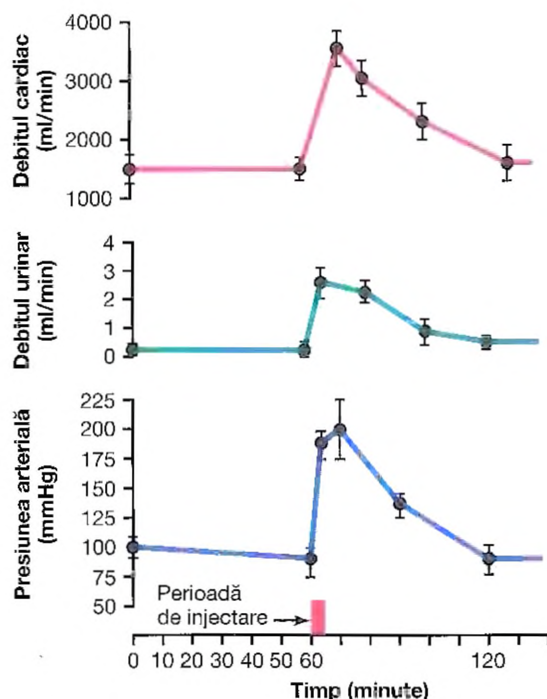


Figura 19-2. Creșterea debitului cardiac, a debitului urinar și a presiunii arteriale determinată de creșterea volumului sangvin la câinii ale căror mecanisme nervoase au fost blocate. Figura indică revenirea la normal a presiunii arteriale după aproximativ o oră de la eliminarea lichidului prin urină. *(Prin amabilitatea Dr. William Dobbs.)*

această pierdere masivă de lichid prin urină, atât debitul cardiac cât și presiune arterială au revenit la normal în ora următoare. Astfel s-a demonstrat capacitatea extremă a rinichilor de a elimina excesul de lichid din organism ca răspuns la creșterea presiunii arteriale și, prin urmare, de a restabili valoarea normală a presiunii arteriale.

Analiza grafică a reglării presiunii arteriale pe termen lung de către mecanismul reno-vascular, cu ilustrarea principiului "câștig infinit prin mecanism de feedback". **Figura 19-3** prezintă o metodă grafică care poate fi utilizată pentru a analiza controlul presiunii arteriale de către sistemul reno-vascular. Această analiză se bazează pe două curbe separate care se intersectează: (1) curba eliminării renale de apă și sare ca răspuns la creșterea presiunii renale, aceeași curbă fiind prezentată și în **Figura 19-1** și (2) curba care reprezintă aportul net de sare și apă.

După o perioadă lungă de timp, eliminarea hidro-salină trebuie să egaleze aportul. Mai mult, singurul punct de pe graficul din **Figura 19-3** în care eliminarea este egală cu aportul se află la intersecția celor două curbe, fiind numit *punct de echilibru*. În continuare vom analiza situația în care presiunea arterială crește sau scade sub punctul de echilibru.

În primul rând, să presupunem ce se întâmplă dacă presiunea arterială crește până la 150 mmHg. La acest nivel, graficul arată că eliminarea renală de sare și apă este de aproximativ trei ori mai mare decât aportul. Ca urmare, organismul pierde lichid, volumul sangvin scade, iar presiunea arterială se reduce. Mai mult, această "balanță negativă" a compartimentului lichidian nu va înceta până când presiunea nu revine exact la valoarea de echilibru. Într-adevăr, chiar și atunci când presiunea arterială este cu numai 1 mmHg mai mare decât valoarea de echilibru, excreția hidro-salină este mai mare decât aportul, astfel încât presiunea continuă să scadă inclusiv cu acel 1 mmHg, până când *revine în cele din urmă exact la valoarea corespunzătoare punctului de echilibru*.

Dacă presiunea arterială scade sub punctul de echilibru, aportul hidro-salin devine mai mare decât excreția. În consecință, volumul lichidian crește, volumul sangvin crește, iar presiunea arterială crește până când ajunge din nou exact la valoarea de echilibru. Această revenire a presiunii arteriale *întotdeauna la valoarea de echilibru* este cunoscută sub denumirea de *principiul câștigului infinit prin mecanism de feedback*, care stă la baza reglării presiunii arteriale prin mecanism reno-vascular.

Doi factori determinanți ai controlului presiunii arteriale pe termen lung. În **Figura 19-3** se observă că

există doi factori fundamentali care controlează presiunea arterială pe termen lung.

Cât timp cele două curbe, reprezentând (1) excreția renală de sare și apă și (2) aportul hidro-salin, se mențin exact așa cum sunt prezentate în Figura 19-3, presiunea arterială medie pe termen lung va reveni întotdeauna exact la valoarea de 100 mmHg, care este presiunea corespunzătoare punctului de echilibru din această figură. Mai mult, există numai două modalități prin care presiunea corespunzătoare acestui punct de echilibru poate fi modificată de la valoarea de 100 mmHg. Una dintre acestea este translația curbei debitului urinar în funcție de presiune, iar cealaltă este modificarea liniei corespunzătoare aportului hidro-salin. În termeni simplificați, cei doi factori determinanți ai controlului presiunii arteriale pe termen lung sunt următorii:

1. Gradul de translație a curbei debitului renal pentru apă și sare în funcție de presiune
2. Nivelul aportului de apă și sare.

Modul în care acești doi factori determinanți reglează presiunea arterială este ilustrat în Figura 19-4. În Figura 19-4A, anumite modificări ale rinichilor au determinat translația curbei debitului urinar cu 50 mmHg în direcția presiunii crescute (către dreapta). Se observă că punctul de echilibru s-a deplasat către o valoare cu 50 mmHg mai mare decât valoarea normală. De aceea, se poate afirma că atunci când curba debitului renal se stabilizează la un nou nivel presional, același lucru se va produce și în cazul presiunii arteriale în câteva zile.

Figura 19-4B arată cum modificarea aportului hidro-salin poate de asemenea modifica presiunea arterială. În acest caz, aportul a crescut de patru ori, iar punctul de echilibru s-a deplasat către o valoare a presiunii de 160 mmHg, cu 60 mmHg mai mare decât valoarea normală. În contrast, reducerea aportului duce la scăderea presiunii arteriale.

Așadar, este *imposibil să modifici pe termen lung nivelul presiunii arteriale medii* la o nouă valoare, fără să modifici unul sau ambii factori determinanți ai controlului presiunii arteriale pe termen lung – (1) fie nivelul aportului hidro-salin, fie (2) gradul modificării funcției renale în funcție de presiune. Cu toate acestea, dacă fiecare dintre acești doi factori este modificat, se va observa că presiunea arterială va fi reglată la o nouă valoare, aceasta fiind valoarea la care se intersectează cele două curbe noi.

La majoritatea persoanelor, curba funcției renale este mult mai abruptă decât cea prezentată în Figura 19-4, iar modificările aportului de sare exercită doar un efect modest asupra presiunii arteriale, așa cum se va discuta în continuare.

Curba debitului renal cronic este mult mai abruptă decât curba acută. O caracteristică importantă a natriurezei de presiune (și a diurezei de presiune) este reprezentată de faptul că modificările cronice ale presiunii arteriale, care durează zile sau luni, au un efect mult mai important asupra excreției hidro-saline decât cel observat în timpul modificărilor acute ale presiunii (Figura 19-5). Astfel, când rinichii funcționează normal, *curba debitului renal în fază cronică* este mult mai abruptă decât cea corespunzătoare fazei acute.

Efectele puternice exercitate de creșterile cronice ale presiunii arteriale asupra debitului urinar apar deoarece

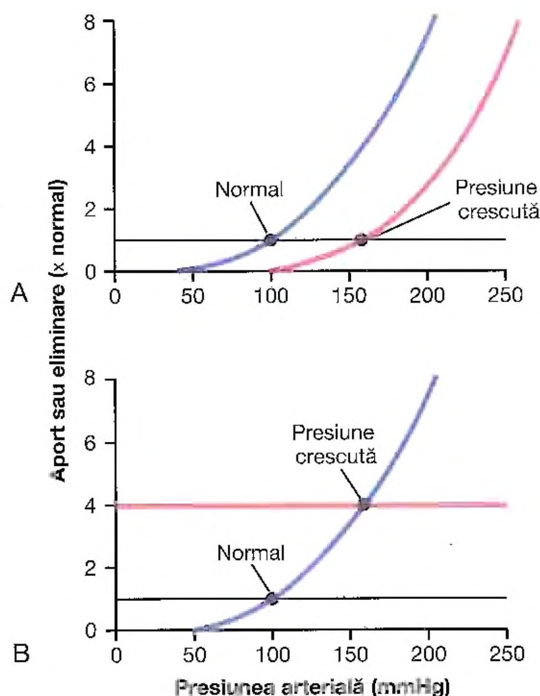


Figura 19-4. Două modalități prin care poate fi crescută presiunea arterială: **A,** prin translația curbei debitului renal spre dreapta, către un nivel mai ridicat al presiunii sau **B,** prin creșterea aportului hidro-salin.

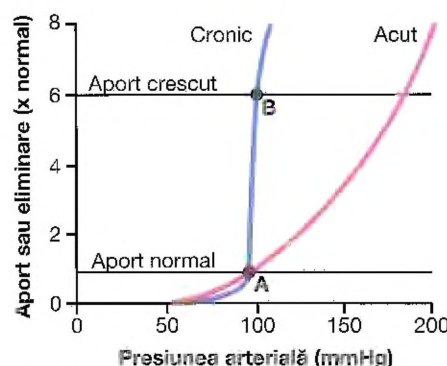


Figura 19-5. Curbele debitului renal în fază acută și în fază cronică. În stările de echilibru, excreția renală hidro-salină este egală cu aportul de sare și apă. *A* și *B* reprezintă punctele de echilibru pentru reglarea pe termen lung a presiunii arteriale atunci când aportul de sare este normal, respectiv de șase ori mai mare decât valoarea normală. Datorită caracterului abrupt al curbei debitului renal în fază cronică, aportul crescut de sare determină modificări ușoare ale presiunii arteriale. La persoanele cu funcția renală alterată, curba debitului renal poate fi mai puțin abruptă, asemănătoare curbei din faza acută, rezultând o creștere a sensibilității a presiunii arteriale la modificările aportului de sare.

presiunea crescută are nu numai efecte hemodinamice directe asupra rinichiului, ci și efecte indirecte, mediate de modificările nervoase și hormonale care au loc odată cu creșterea presiunii sangvine. De exemplu, presiunea arterială crescută determină scăderea activității sistemului nervos simpatic și a diferiților hormoni precum angiotensina II și aldosteronul, care tind să reducă excreția hidro-salină la nivel renal. Ca urmare, activitatea redusă a acestor mecanisme *anti-natriuretice* amplifică eficacitatea natriurezei și a diurezei de presiune, crescând excreția hidro-salină în timpul creșterii cronice a presiunii arteriale (vezi Capitolele 28 și 30 pentru explicații suplimentare).

În schimb, atunci când presiunea sangvină scade, are loc activarea sistemului nervos simpatic, iar formarea hormonilor cu efect antinatriuretic crește, efectele acestor mecanisme adăugându-se efectelor directe ale reducerii presiunii în scopul scăderii excreției hidro-saline la nivel renal. Combinarea efectelor directe ale presiunii asupra rinichilor cu efectele indirecte ale acesteia asupra sistemului nervos simpatic și asupra mecanismelor hormonale explică importanța deosebită a natriurezei și a diurezei de presiune în controlul pe termen lung al presiunii arteriale și al volumelor lichidiene ale organismului.

Importanța influențelor nervoase și hormonale asupra natriurezei de presiune este evidentă în special în timpul modificărilor cronice ale aportului de sodiu. Dacă rinichii, mecanismele nervoase și cele hormonale funcționează normal, creșterile cronice ale aportului de sare și apă de până la șase ori mai mari decât normal se asociază în general cu creșteri mici ale presiunii arteriale. Se observă că punctul de echilibru B de pe curbă este situat în dreptul punctului A, care reprezintă punctul de echilibru când aportul de sare este normal. În schimb, scăderea aportului hidro-salin la o valoare de până la șase ori mai mică decât cea normală exercită doar un efect slab asupra presiunii arteriale. Astfel, despre numeroase persoane se spune că sunt *insensibile la sare*, deoarece variațiile semnificative ale aportului salin nu modifică presiunea sangvină cu mai mult de câțiva mmHg.

Persoanele cu leziuni renale sau la care există o secreție excesivă de hormoni antinatriuretici (ca angiotensina II sau aldosteronul), totuși, pot fi *sensibile la sare*, cu o curbă a debitului renal atenuată, asemănătoare curbei debitului renal în fază acută prezentată în **Figura 19-5**. În aceste cazuri, chiar și creșterile moderate ale aportului de sare pot cauza creșteri semnificative ale presiunii arteriale.

Printre factorii responsabili pentru sensibilitatea presiunii arteriale la sare se numără pierderea nefronilor funcționali în urma unor leziuni renale sau formarea în exces de hormoni anti-natriuretici cum sunt angiotensina II și aldosteronul. De exemplu, reducerea semnificativă a parenchimului renal în urma unei intervenții chirurgicale sau lezarea rinichiului generată de hipertensiune, diabet sau diferite boli renale sunt cauze ale creșterii sensibilității presiunii sangvine la aportul de sare. În aceste situații, sunt necesare creșteri ale presiunii arteriale mult peste valoarea normală pentru creșterea debitului renal suficient ca să mențină echilibrul între aportul și excreția de sare și apă.

Există dovezi conform cărora aportul crescut de sare pe termen lung, de exemplu mai mulți ani, poate deteriora rinichii și în final determină creșterea sensibilității la sare a presiunii sangvine. Sensibilitatea la sare a presiunii sangvine la pacienții cu hipertensiune va fi prezentată ulterior în cuprinsul acestui capitol.

Creșterea rezistenței periferice nu reușește să conducă la creșterea pe termen lung a presiunii arteriale dacă aportul lichidian și funcția renală nu se modifică

Acesta este momentul în care cititorul poate realiza dacă a înțeles mecanismul reno-vascular pentru reglarea presiunii arteriale. Conform ecuației fundamentale pentru presiunea arterială – *presiunea arterială* este egală cu *debitul cardiac* înmulțit cu *rezistența periferică* – este evident că o creștere a rezistenței periferice ar trebui să conducă la creșterea presiunii arteriale. Într-adevăr, *atunci când rezistența vasculară periferică crește*, presiunea arterială crește imediat. Totuși, dacă rinichii continuă să funcționeze normal, creșterea acută a presiunii arteriale nu se menține. Care este motivul?

Răspunsul este următorul: motivul pentru acest fenomen este legat de faptul că o creștere a rezistenței vasculare oriunde în organism *pe lângă cea din rinichi* nu schimbă punctul de echilibru pentru controlul presiunii arteriale stabilite de rinichi (a se revedea **Figurile 19-3** și **19-4**). În schimb, rinichii răspund imediat la creșterea presiunii arteriale prin diureză de presiune și natriureză de presiune. În câteva ore sunt eliminate cantități mari de sare și apă din organism, iar eliminarea continuă până când presiunea arterială revine exact la valoarea corespunzătoare punctului de echilibru. În acest punct, presiunea sangvină ajunge la valoarea normală, iar volumul lichidului extracelular și volumul sangvin scad sub valorile normale.

Ca dovadă a acestui principiu, conform căruia modificările rezistenței periferice nu afectează pe termen lung nivelul presiunii arteriale dacă funcția renală rămâne normală, trebuie studiată cu atenție **Figura 19-5**. Această imagine prezintă debitele cardiace aproximative și presiunile arteriale în diferite afecțiuni clinice în care *rezistența periferică pe termen lung* este fie mai mică, fie mai mare decât cea normală, însă excreția hidro-salină renală este normală. Se observă că în toate aceste afecțiuni presiunea arterială este normală.

Atenție! Frecvent, creșterea rezistenței periferice se asociază cu *creșterea simultană a rezistenței vasculare intrarenale*, ceea ce modifică funcția renală și determină hipertensiune prin translația curbei funcției renale la un nivel mai ridicat al presiunii, în maniera prezentată în **Figura 19-4A**. Această situație va fi exemplificată în subcapitolele următoare, atunci când vom discuta despre hipertensiunea cauzată de vasoconstricție. Însă factorul determinant este *creșterea rezistenței vasculare renale* și *nu creșterea rezistenței vasculare periferice* – o deosebire importantă între cele două noțiuni!

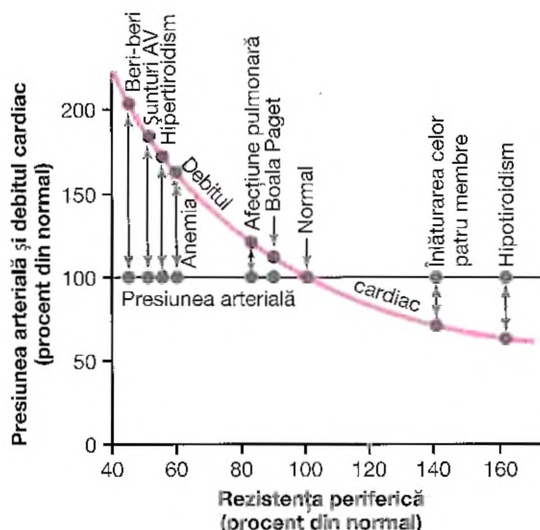


Figura 19-6. Relațiile dintre rezistența periferică și valorile pe termen lung ale presiunii arteriale și ale debitului cardiac în diferite afecțiuni clinice. În aceste afecțiuni, funcția renală este normală. Se observă că modificarea rezistenței periferice a condus la modificări egale și de sens opus ale debitului cardiac, însă în toate cazurile presiunea arterială a rămas nemodificată. AV, arteriovenos. *(Modificat după Guyton AC: Arterial Pressure and Hypertension. Philadelphia: WB Saunders, 1980.)*

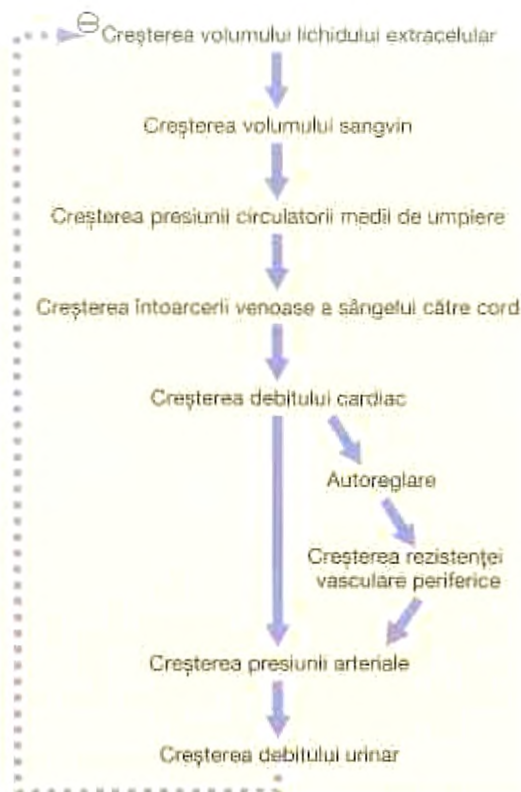


Figura 19-7. Etapele prin care creșterea volumului lichidului extracelular determină creșterea presiunii arteriale. Se observă că creșterea debitului cardiac are atât un *efect direct* de creștere a presiunii arteriale, cât și un *efect indirect*, prin creșterea inițială a rezistenței periferice.

Creșterea volumului lichidian poate crește presiunea arterială prin amplificarea debitului cardiac sau a rezistenței periferice

Mecanismul prin care creșterea volumului lichidului extracelular poate crește presiunea arterială, în cazul în care capacitanța vasculară nu este crescută simultan, este prezentat în **Figura 19-7**. Evenimentele succesive sunt: (1) creșterea volumului lichidului extracelular, care determină (2) creșterea volumului sangvin, care induce (3) creșterea presiunii circulatorii medii de umplere, care la rândul său (4) crește întoarcerea venoasă către inimă, cu (5) mărirea debitului cardiac și în final (6) creșterea presiunii arteriale. Presiunea arterială crescută, la rândul său, crește excreția hidro-salină și readuce volumul lichidului extracelular aproape de normal când funcția renală este normală.

După cum se poate observa în schemă, există două modalități prin care debitul cardiac poate crește presiunea arterială. Una dintre acestea este efectul direct al creșterii debitului cardiac asupra creșterii presiunii arteriale, iar cealaltă este reprezentată de un efect indirect, de creștere a rezistenței vasculare periferice prin *autoreglarea* fluxului sangvin. Cel de-al doilea efect poate fi explicat după cum urmează.

Așa cum s-a precizat în Capitolul 17, de fiecare dată când într-un țesut ajunge un aport sangvin suplimentar, patul vascular tisular se contractă și scade fluxul sangvin local către valoarea normală. Acest fenomen este numit "autoreglare" și reprezintă reglarea fluxului sangvin tisular de către țesutul în cauză. Creșterea volumului sangvin determină creșterea debitului cardiac, fluxul sangvin crește în toate țesuturile organismului, astfel încât mecanismul de autoreglare contractă vasele sangvine la nivelul întregului organism, ceea ce duce la creșterea rezistenței periferice.

În final, deoarece presiunea arterială este egală cu *debitul cardiac* înmulțit cu *rezistența periferică*, creșterea secundară a rezistenței periferice determinată de mecanismul de autoreglare contribuie semnificativ la creșterea presiunii arteriale. De exemplu, o creștere de numai 5-10% a debitului cardiac poate duce la creșterea presiunii arteriale de la valoarea medie normală de 100 mmHg, până la 150 mmHg. De fapt, o creștere ușoară a debitului cardiac este adesea greu de măsurat.

Importanța sării (NaCl) în reglarea presiunii arteriale de către sistemul reno-vascular

Deși discuțiile de până acum au subliniat importanța volumului în reglarea presiunii arteriale, numeroase studii experimentale au arătat că o creștere a aportului de sare este mai puțin probabil să determine creșterea presiunii arteriale decât creșterea aportului de apă. Explicația constă în faptul că apa pură este în mod normal excretată de rinichi aproape

la fel de rapid pe cât este ingerată, în timp ce sarea nu se excretă atât de ușor. Pe măsură ce sarea se acumulează în organism, ea determină indirect creșterea volumului lichidului extracelular din două motive:

1. Atunci când există un exces de sare în lichidul extracelular, osmolalitatea acestuia crește, fapt care stimulează centrul setei din creier, și consecutiv persoana va ingera cantități suplimentare de apă pentru a readuce la normal concentrația extracelulară a sării. În acest fel crește volumul lichidului extracelular.
2. Creșterea osmolalității determinată de excesul de sare în lichidul extracelular stimulează de asemenea mecanismul secretor hipotalamo–hipofizar, astfel încât hipofiza posterioară secretă cantități crescute de *hormon antidiuretic*. (Acest mecanism este discutat în Capitolul 29.) Hormonul antidiuretic produce reabsorbția renală a unor cantități crescute de apă din lichidul tubular și în consecință scade volumul urinei excretate, dar crește volumul de lichid extracelular.

Astfel, din aceste motive, cantitatea de sare care se acumulează în organism este factorul determinant al volumului de lichid extracelular. Deoarece chiar și creșteri mici ale volumului de lichid extracelular și de volum sangvin pot determina adesea o creștere semnificativă a presiunii arteriale dacă nu este crescută și capacitanța vasculară, acumularea unei mici cantități de sare în organism poate conduce la o creștere considerabilă a presiunii arteriale. Acest lucru este valabil dacă acumularea de sare în exces duce la creșterea volumului sangvin, iar capacitanța vasculară nu este crescută simultan. Așa cum s-a discutat anterior, în general, creșterea aportului de sare în absența unei funcții renale alterate sau formarea excesivă de hormoni anti-natriuretici nu crește presiunea arterială atât de mult, deoarece rinichii elimină rapid excesul de sare, iar volumul sangvin este greu de modificat.

HIPERTENSIUNEA (PRESIUNEA SANGVINĂ CRESCUTĂ) CRONICĂ ESTE DETERMINATĂ DE ALTERAREA FUNCȚIEI RENALE

Termenul de *hipertensiune* (sau "presiune sangvină crescută") cronică desemnează o *presiune arterială medie* mai mare decât valoarea maximă acceptată. O presiune arterială *medie* mai mare de 110 mmHg (valoarea normală este de aproximativ 90 mmHg) semnifică prezența hipertensiunii. (Acest nivel al presiunii arteriale *medii* apare atunci când presiunea sangvină *diastolică* depășește 90 mmHg, și presiunea *sistolică* este mai mare de 135 mmHg). În hipertensiunea severă, presiunea arterială *medie* poate crește până la 150-170 mmHg, în timp ce presiunea *diastolică* crește până la 130 mmHg, presiunea *sistolică* putând ajunge uneori până la 250 mmHg.

Chiar și o creștere moderată a presiunii arteriale poate duce la scurtarea speranței de viață. În cazul valorilor foarte ridicate – presiuni arteriale medii cu 50% sau mai mari peste valoarea normală – speranța de viață este de numai câțiva ani în absența unui tratament adecvat. Efectele letale ale hipertensiunii sunt determinate de trei factori:

1. Suprasarcina cardiacă conduce la insuficiență cardiacă precoce și la boală coronariană, iar decesul survine adesea ca rezultat al unui infarct miocardic.
2. Presiunea crescută lezează frecvent un vas sangvin cerebral major, cu necroza consecutivă a unui teritoriu important al creierului; acest fenomen constituie un *infarct cerebral*. Clinic este denumit "accident vascular cerebral". În funcție de teritoriul cerebral implicat, accidentul vascular cerebral poate determina paralizie, demență, cecitate sau alte afecțiuni cerebrale severe.
3. Presiunea ridicată determină adesea leziuni renale, cu apariția unor zone de distrucție renală și, în cele din urmă, insuficiență renală, uremie și deces.

Informațiile obținute prin studiul "hipertensiunii prin încărcare de volum" au fost esențiale pentru înțelegerea rolului mecanismului reno-vascular în reglarea presiunii arteriale. Hipertensiunea prin încărcare de volum reprezintă hipertensiunea determinată de acumularea în exces a lichidului extracelular, iar în continuare sunt prezentate câteva exemple sugestive.

Hipertensiunea experimentală prin încărcare de volum datorată reducerii masei renale asociată cu creșterea simultană a aportului de sare. **Figura 19-8** prezintă un experiment tipic în care s-a indus hipertensiune prin încărcare de volum la un grup de câini la care a fost îndepărtată 70% din masa renală. Corespunzător primului punct încercuit al curbei, au fost îndepărtați cei doi poli ai unuia dintre rinichi, iar la nivelul celui de-al doilea punct încercuit a fost îndepărtat complet rinichiul de partea opusă, lăsând animalele cu numai 30% din masa renală. Se observă că îndepărtarea unei proporții atât de mari din masa renală a condus la creșterea presiunii arteriale în medie cu doar 6 mmHg. Apoi câinii au primit o soluție salină în locul apei. Deoarece soluția salină nu oprește senzația de sete, câinii au băut de două-patru ori mai multă apă decât în mod normal, iar după câteva zile presiunea arterială medie a crescut cu 40 mmHg peste valoarea normală. După două săptămâni, câinii au primit din nou apă în locul soluției saline și presiunea a revenit la normal după două zile. În final, la sfârșitul experimentului, câinii au primit din nou soluție salină, iar de data aceasta presiunea a crescut mult mai rapid și la un nivel mai ridicat, demonstrând din nou hipertensiunea arterială prin încărcare de volum.

Dacă se iau în considerare din nou factorii determinanți ai reglării pe termen lung a presiunii arteriale, cauza apariției hipertensiunii în experimentul prin încărcare de volum din **Figura 19-8** devine evidentă. În primul rând, reducerea masei renale la 30% din normal a scăzut semnificativ capacitatea rinichilor de a excreta sare și apă. În consecință, acestea s-au acumulat în organism și în câteva zile au determinat creșterea presiunii arteriale suficient de mult pentru a excreta corespunzător excesul de sare și apă.

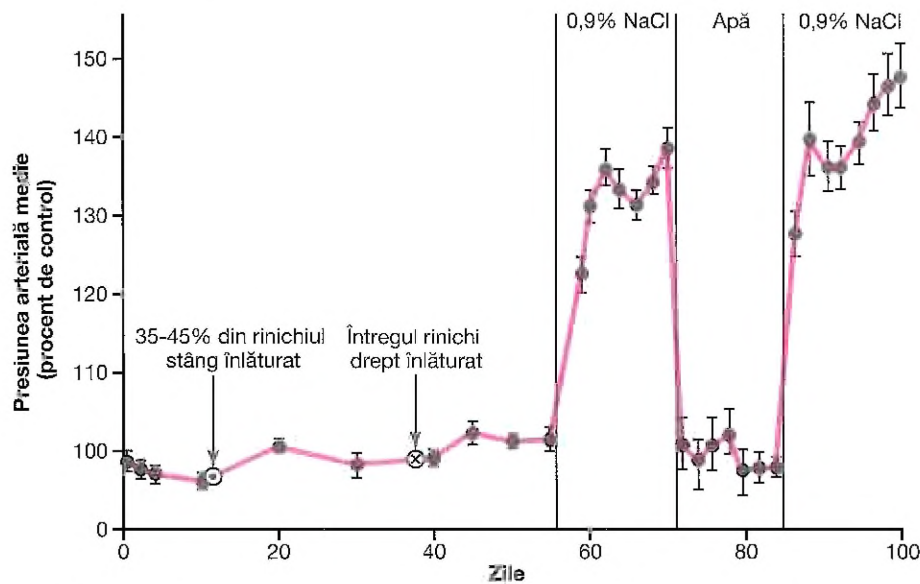


Figura 19-8. Efectul mediu asupra presiunii arteriale produs de ingestia soluţiei saline 0,9% în locul apei pure la câini la care s-a îndepărtat 70% din masa renală. *(Reprodus după Langston JB, Guyton AC, Douglas BH, et al: Effect of changes in salt intake on arterial pressure and renal function in partially nephrectomized dogs. Circ Res 12:508, 1963. By permission of the American Heart Association, Inc.)*

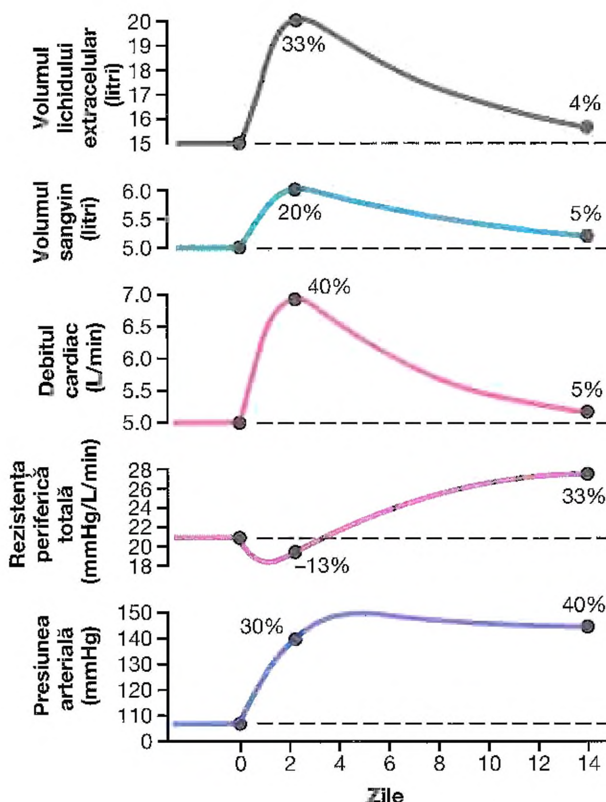


Figura 19-9. Modificările progresive ale unor variabile importante ale sistemului circulator în timpul primelor săptămâni de la instalarea *hipertensiunii prin încărcare de volum*. Se observă în special creşterea iniţială a debitului cardiac, aceasta fiind cauza principală a hipertensiunii. Ulterior, mecanismul de autoreglare readuce valoarea debitului cardiac aproape de normal, determinând simultan şi *creşterea secundară a rezistenţei periferice*. *(Modificat după Guyton AC: Arterial Pressure and Hypertension. Philadelphia: WB Saunders, 1980.)*

Modificări secvenţiale ale funcţiei circulatorii în timpul instalării hipertensiunii prin încărcare de volum. Este deosebit de important studiul modificărilor secvenţiale ale funcţiei circulatorii în timpul instalării progresive a hipertensiunii prin încărcare de volum. **Figura 19-9** prezintă aceste modificări secvenţiale. Înainte cu o săptămână de punctul notat "0" zile, masa renală fusese redusă la 30% din normal. Apoi, în acest punct, aportul hidro-salin a crescut de aproximativ şase ori faţă de valoarea normală, fiind ulterior menţinut la acest nivel ridicat. Efectul imediat a fost creşterea volumului lichidului extracelular, a volumului sangvin şi a debitului cardiac cu aproximativ 20-40% faţă de normal. Simultan, presiunea arterială a început să crească, dar creşterea iniţială nu a fost la fel de mare ca şi creşterea volumelor lichidiene şi a debitului cardiac. Explicaţia acestei creşteri lente a presiunii poate fi găsită prin studiul curbei rezistenţei periferice, care arată o *reducere* iniţială a acesteia. Scăderea s-a datorat mecanismului baroreceptor discutat în Capitolul 18, care a atenuat creşterea presiunii. Totuşi, după 2 până la 4 zile, baroreceptorii s-au adaptat (s-au resetat) şi nu au mai fost capabili să împiedice creşterea presiunii. În acest moment, presiunea arterială crescuse aproape la valoarea maximă datorită creşterii debitului cardiac, chiar dacă rezistenţa periferică era încă aproape de nivelul normal.

După apariţia acestor modificări precoce ale variabilelor circulatorii, pe parcursul următoarelor câteva săptămâni s-au înregistrat modificări secundare cu durată mai mare. Deosebit de importantă a fost *creşterea progresivă a rezistenţei periferice*, în timp ce *debitul cardiac a scăzut aproape complet până la valoarea normală*, în principal datorită mecanismului de *autoreglare pe termen lung a*

fluxului sangvin, discutat în detaliu în Capitolul 17 și mai devreme în acest capitol. Așadar, după ce debitul cardiac a crescut la un nivel ridicat și a inițiat hipertensiunea, fluxul sangvin tisular excesiv a determinat constricția progresivă a arteriolelor locale, readucând astfel fluxul sangvin local și debitul cardiac aproape de valoarea normală, determinând simultan o *creștere secundară a rezistenței periferice*.

Se observă că volumul lichidului extracelular și volumul sangvin au revenit aproape de valoarea normală odată cu scăderea debitului cardiac. Acest efect s-a datorat existenței a doi factori: în primul rând, creșterea rezistenței arteriolare scade presiunea capilară, ceea ce permite lichidului din spațiile tisulare să fie absorbit înapoi în sânge. În al doilea rând, presiunea arterială crescută a determinat ca rinichii să excrete excesul de lichid acumulat în organism.

Analizând starea circulației la câteva săptămâni după încărcarea de volum, s-au constatat următoarele:

1. Hipertensiune.
2. Creșterea marcată a rezistenței vasculare periferice.
3. Revenirea aproape completă la valoarea normală a volumului lichidului extracelular, a volumului sangvin și a debitului cardiac.

Așadar, hipertensiunea prin încărcare de volum se poate separa în două stadii distincte. Primul stadiu se datorează creșterii volumului lichidian, care mediază creșterea debitului cardiac. Această creștere a debitului cardiac induce apariția hipertensiunii. Al doilea stadiu se caracterizează prin presiune sangvină crescută și rezistență periferică ridicată, însă cu revenirea debitului cardiac aproape de valoarea normală, astfel încât tehnicile obișnuite de măsurare nu pot detecta prezența unei creșteri a acestuia.

Astfel, rezistența periferică crescută din hipertensiunea prin încărcare de volum se produce după instalarea hipertensiunii, fiind secundară hipertensiunii și nu reprezintă cauza acesteia.

Hipertensiunea prin încărcare de volum la pacienții fără rinichi, susținuți prin rinichi artificial

În cazul unui pacient susținut de un rinichi artificial este deosebit de important ca volumul lichidian din organism să fie menținut la un nivel normal – așadar este esențială îndepărtarea unei cantități adecvate de apă și sare în cadrul fiecărei ședințe de dializă. Dacă acest deziderat nu este îndeplinit, volumul lichidului extracelular crește și se acumulează, cu instalarea aproape invariabilă a hipertensiunii în același mod descris în **Figura 19-9**. Așadar, creșterea inițială a debitului cardiac determină hipertensiune arterială. Apoi, mecanismul de autoreglare restabilește valoarea normală a debitului cardiac, determinând simultan creșterea secundară a rezistenței periferice. De aceea, în final, hipertensiunea care apare este însoțită de rezistență periferică înaltă, în ciuda cauzei inițiale reprezentată de acumularea în exces a lichidului.

Hipertensiunea cauzată de excesul de aldosteron

Un alt tip de hipertensiune prin încărcare de volum este cea determinată de excesul de aldosteron sau, ocazional, de excesul altor tipuri de hormoni steroidieni. O tumoră de dimensiuni mici a glandei suprarenale secretă cantități mari de aldosteron, situație numită "hiperaldosteronism primar". După cum se arată în Capitolele 28 și 30, aldosteronul crește reabsorbția de sare și apă la nivelul tubulilor renali, reducând astfel pierderea acestor elemente prin urină, cu creșterea simultană a volumului sangvin și a volumului lichidului extracelular. Consecutiv se instalează hipertensiunea arterială. În plus, dacă aportul de sare crește simultan, hipertensiunea devine și mai severă. Mai mult, dacă aceasta persistă timp de luni sau ani, presiunea arterială excesivă produce frecvent modificări patologice renale din cauza cărora rinichii rețin o cantitate și mai mare de sare și apă, pe lângă cantitatea reținută prin acțiunea directă a aldosteronului. De aceea, hipertensiunea se amplifică și devine adesea letală.

Și în acest caz, în stadiile incipiente ale hipertensiunii debitul cardiac este crescut, însă în stadiile avansate debitul cardiac revine aproape de valoarea normală, în timp ce rezistența periferică crește secundar, după cum s-a explicat anterior în subcapitolul despre hipertensiunea esențială prin încărcare de volum.

SISTEMUL RENINĂ-ANGIOTENSINĂ: ROLUL SĂU ÎN REGLAREA PRESIUNII ARTERIALE

Pe lângă capacitatea de a regla presiunea arterială prin intermediul variațiilor volumului lichidului extracelular, rinichii dețin și un alt mecanism important în controlul presiunii. Este vorba despre sistemul renină-angiotensină.

Renina este o proteină-enzimă eliberată de rinichi atunci când presiunea arterială scade sub valorile normale. La rândul său, renina crește presiunea arterială prin mai multe modalități, contribuind astfel la corectarea scăderilor presionale.

COMPONENTELE SISTEMULUI RENINĂ-ANGIOTENSINĂ

Figura 19-10 prezintă etapele funcționale prin care sistemul renină-angiotensină contribuie la reglarea presiunii arteriale.

Renina este sintetizată și depozitată sub formă inactivă, denumită *prorenină*, în *celulele* renale *juxtaglomerulare* (celulele JG). Celulele JG sunt celule musculare netede modificate, localizate în principal în *pereții arteriolei aferente, imediat proximal de glomeruli*. Atunci când presiunea arterială scade, reacții renale intrinseci declanșează scindarea multor molecule de prorenină în celulele JG, cu eliberarea de renină. Cea mai mare parte a reninei ajunge în sângele renal și apoi părăsește rinichii, fiind transportată la nivelul întregului organism. Totuși, cantități mici de renină rămân

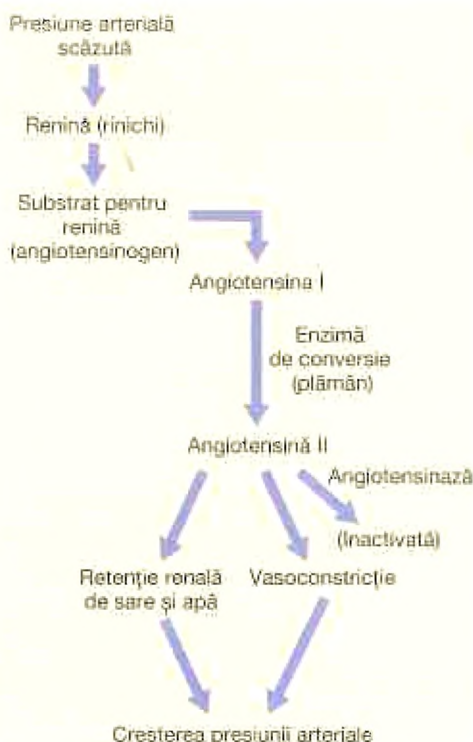


Figura 19-10. Mecanismul vasoconstrictor de control al presiunii arteriale exercitat de sistemul renină-angiotensină.

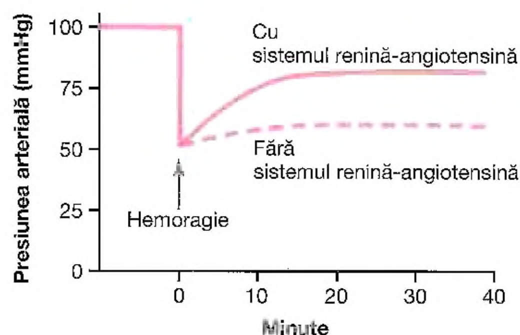


Figura 19-11. Efectul sistemului vasoconstrictor renină-angiotensină de compensare a presiunii după o hemoragie gravă. *(Reprodus după experimentele Dr. Royce Brough.)*

în fluidele locale din rinichi și inițiază o serie de funcții intrarenale.

Renina este o enzimă și nu o substanță vasoactivă. După cum se observă în schema din **Figura 19-10**, aceasta acționează enzimatic asupra unei alte proteine plasmatice, o globulină denumită *substratul reninei* (sau *angiotensinogen*), cu eliberarea unui peptid format din 10 aminoacizi, denumit *angiotensina I*. Angiotensina I are proprietăți vasoconstrictoare moderate, acestea nefiind suficiente pentru a produce modificări semnificative ale funcției circulatorii. Renina persistă în sânge 30 de minute până la o oră și continuă să determine formarea de angiotensină I în tot acest interval de timp.

La câteva secunde sau minute după formarea angiotensinei I, din molecula acesteia sunt îndepărtați încă doi aminoacizi, și se formează un peptid de 8 aminoacizi numit *angiotensină II*. Această conversie se realizează aproape în întregime la nivelul plămânilor, atunci când fluxul sangvin parcurge vasele pulmonare mici, fiind catalizată de o enzimă denumită *enzima de conversie a angiotensinei*, prezentă în endoteliul vaselor pulmonare. Și alte țesuturi, cum sunt rinichii și vasele de sânge, conțin enzima de conversie, și deci formează local angiotensină II.

Angiotensina II este un vasoconstrictor extrem de puternic, care afectează funcția circulatorie și prin alte modalități. Angiotensina persistă în circulație timp de numai 1-2 minute, deoarece este rapid inactivată de numeroase enzime plasmatice și tisulare denumite colectiv *angiotensinaze*.

Angiotensina II determină două efecte principale care pot duce la creșterea presiunii arteriale. Primul mecanism, și anume *vasoconstricția în diferite teritorii*, se produce rapid. Vasoconstricția este intensă la nivelul arteriolelor și mult mai puțin pronunțată la nivelul venelor. Constricția arteriolelor determină creșterea rezistenței periferice și crește astfel presiunea arterială, după cum se poate observa în schema din **Figura 19-10**. De asemenea, constricția moderată a venelor favorizează întoarcerea sângelui venos spre inimă, susținând astfel funcția de pompă a inimii împotriva unei presiuni aflate în creștere.

A doua modalitate principală prin care angiotensina II determină creșterea presiunii arteriale este *scăderea excreției de sare și apă* la nivel renal. Această acțiune crește lent volumul lichidului extracelular, ceea ce determină creșterea presiunii arteriale în orele și zilele următoare. Acest efect pe termen lung, exercitat prin intermediul volumului lichidului extracelular, este chiar mai puternic decât mecanismul vasoconstrictor în ceea ce privește creșterea finală a presiunii arteriale.

Rapiditatea și intensitatea răspunsului presor vasoconstrictor la acțiunea sistemului renină-angiotensină

Figura 19-11 prezintă un experiment tipic care demonstrează efectul hemoragiei asupra presiunii arteriale în două situații distincte: (1) cu sistemul renină-angiotensină funcțional și (2) cu sistemul renină-angiotensină nefuncțional (acesta a fost blocat prin administrarea unui anticorp anti-renină). Se observă că după hemoragie – suficientă pentru a produce scăderea acută a presiunii arteriale la 50 mmHg – presiunea arterială crește la 83 mmHg atunci când sistemul renină-angiotensină este funcțional. În schimb, presiunea crește doar la 60 mmHg când sistemul renină-angiotensină este blocat. Acest fapt sugerează că sistemul renină-angiotensină este suficient de puternic pentru a crește presiunea arterială cel puțin cu jumătate din valoarea cu care aceasta a scăzut în câteva minute după o hemoragie severă. De aceea, acest

lucru poate fi salvator pentru viața pacientului, în special în șocul circulator.

Se observă de asemenea că sistemul vasoconstrictor renină-angiotensină necesită aproximativ 20 de minute pentru a deveni complet activ. De aceea, el este mai lent în reglarea presiunii în comparație cu reflexele nervoase și cu sistemul simpatic norepinefrină-epinefrină.

Retenția hidro-salină renală secundară acțiunii angiotensinei II – un mecanism important pentru reglarea pe termen lung a presiunii arteriale

Angiotensina II produce retenție hidro-salină prin două mecanisme principale:

1. Angiotensina II acționează direct asupra rinichilor și determină retenție hidro-salină.
2. Angiotensina II stimulează secreția de aldosteron la nivelul glandelor suprarenale, iar acesta, la rândul său, crește reabsorbția de sare și apă la nivelul tubulilor renali.

Astfel, atunci când în circulație există un exces de angiotensină II, întregul mecanism reno-vascular pentru controlul pe termen lung al presiunii arteriale este reglat automat pentru un nivel al presiunii arteriale mai mare decât în mod normal.

Mecanismele efectelor renale directe ale angiotensinei II în producerea retenției hidro-saline. Angiotensina II exercită mai multe efecte renale directe, care determină retenția de apă și sare la nivel renal. Un efect principal constă în constricția arteriolelor renale, cu reducerea fluxului sangvin renal. Fluxul sangvin lent reduce presiunea în capilarele peritubulare, ceea ce conduce la reabsorbția rapidă a lichidului din tubuli. Angiotensina II exercită de asemenea acțiuni directe importante asupra celulelor tubulare, determinând creșterea reabsorbției tubulare de sodiu și apă, așa cum este discutat în Capitolul 28. Rezultatul final al efectelor angiotensinei II poate duce deseori la reducerea debitului urinar sub 1/5 din valoarea normală.

Angiotensina II crește retenția hidro-salină prin stimularea secreției de aldosteron. Angiotensina II este unul dintre cei mai puternici stimulatori ai secreției suprarenaliene de aldosteron, după cum se va discuta în relație cu reglarea volumului de lichide din organism în Capitolul 30 și în relație cu funcționarea glandei suprarenale în Capitolul 78. De aceea, atunci când sistemul renină-angiotensină este activat, rata secreției de aldosteron crește; consecutiv, aldosteronul produce creșterea marcată a reabsorbției de sodiu la nivelul tubulilor renali, crescând astfel retenția sodiului în lichidul extracelular. Sodiul în exces determină retenție hidrică, cu creșterea volumului lichidului extracelular și creșterea secundară suplimentară pe termen lung a presiunii arteriale.

Astfel, atât efectul direct al angiotensinei asupra rinichilor, cât și efectul prin intermediul aldosteronului sunt importante pentru reglarea pe termen lung a presiunii arteriale. Totuși, cercetările efectuate în laborator au sugerat că efectul direct al angiotensinei asupra rinichilor este probabil de trei ori mai intens (sau mai mult) decât efectul indirect mediat de aldosteron – chiar dacă efectul indirect este cel mai bine cunoscut.

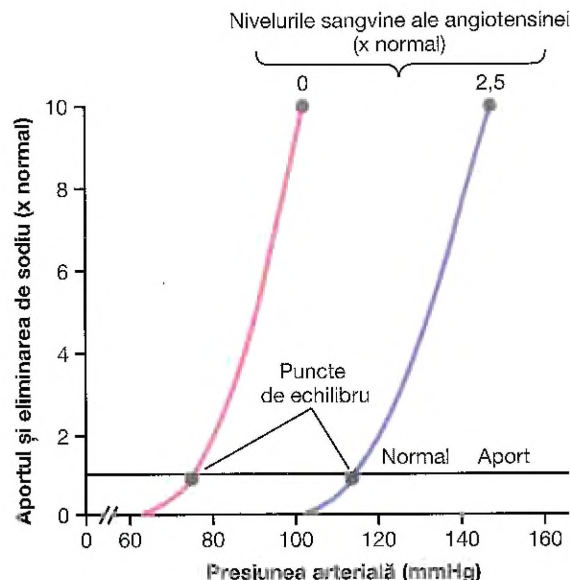


Figura 19-12. Efectul a două niveluri sangvine ale angiotensinei II asupra curbei debitului renal. Se observă reglarea presiunii arteriale la un nivel de echilibru de 75 mmHg atunci când nivelul angiotensinei II este scăzut și la 115 mm Hg atunci când nivelul acesteia este crescut.

Analiza cantitativă a variațiilor presiunii arteriale induse de angiotensina II. Figura 19-12 prezintă o analiză cantitativă a efectului angiotensinei în reglarea presiunii arteriale. În figură sunt prezentate două curbe ale debitului renal, precum și o linie corespunzătoare aportului normal de sodiu. Curba din partea stângă este cea înregistrată la câini la care sistemul renină-angiotensină a fost blocat prin administrarea unui medicament din categoria inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei (care blochează conversia angiotensinei I în angiotensină II). Curba din partea dreaptă a fost înregistrată la câini cărora li s-a injectat continuu angiotensină II la un nivel de 2,5 ori mai mare decât rata normală a formării angiotensinei plasmatice. Se observă deplasarea (sub influența angiotensinei II) curbei debitului renal către valori presionale ridicate. Această deplasare este determinată atât de efectele directe ale angiotensinei asupra rinichilor, cât și de efectul indirect mediat de secreția de aldosteron, după cum s-a explicat anterior.

Imaginea ilustrează de asemenea cele două puncte de echilibru, unul pentru valoarea 0 a angiotensinei, căruia îi corespunde o presiune arterială de 75 mmHg, iar celălalt pentru valoarea crescută a angiotensinei, acestuia corespunzându-i o valoare a presiunii de 115 mmHg. De aceea, efectul angiotensinei în retenția hidro-salină la nivel renal poate avea o influență puternică asupra promovării creșterii cronice a presiunii arteriale.

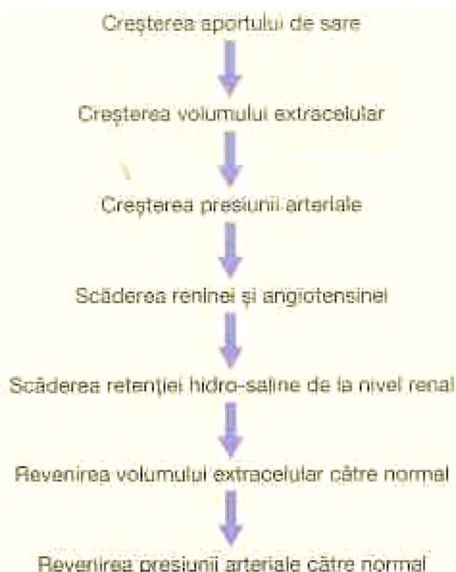


Figura 19-13. Evenimente secvențiale prin care creșterea aportului de sare determină creșterea presiunii arteriale, iar reducerea prin feed-back a activității sistemului renină-angiotensină duce la revenirea presiunii arteriale aproape de valoarea normală.

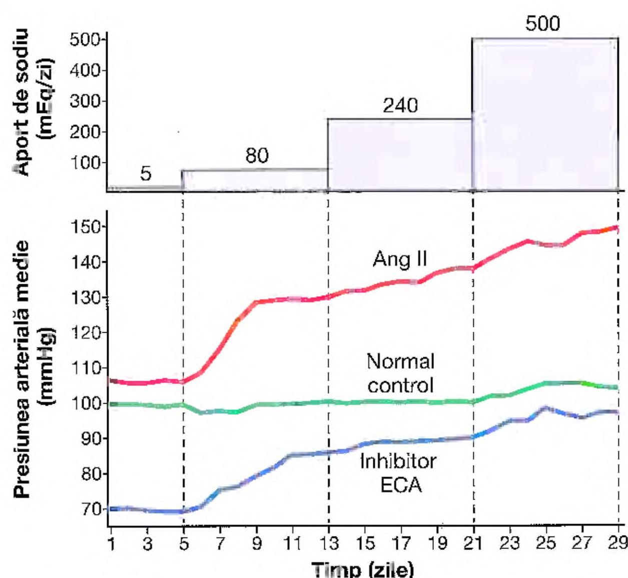


Figura 19-14. Variațiile presiunii arteriale medii în timpul modificărilor cronice ale aportului de sare la câini din lotul de control considerați normali și la câini tratați cu un inhibitor de enzimă de conversie a angiotensinei (*ECA*) având ca scop blocarea formării angiotensinei II (*Ang II*) sau injectați cu Ang II pentru prevenirea supresiei acesteia. Aportul de sodiu a fost crescut treptat de la o valoare scăzută, de 5 mmol/zi, la 80, 240 și 500 mmol/zi, câte 8 zile pentru fiecare etapă. *(Modificat din Hall JE, Guyton AC, Smith MJ Jr, et al: Blood pressure and renal function during chronic changes in sodium intake: role of angiotensin. Am J Physiol 239:F271, 1980.)*

Rolul sistemului renină-angiotensină în menținerea presiunii arteriale normale în pofida variațiilor largi ale aportului de sare

Una dintre cele mai importante funcții ale sistemului renină-angiotensină este de a permite unei persoane să consume cantități fie foarte mici, fie foarte mari de sare, fără producerea unor variații importante ale volumului lichidului extracelular sau ale presiunii arteriale. Această funcție este explicată în schema din **Figura 19-13**, care arată că efectul inițial al aportului crescut de sare este creșterea volumului de lichid extracelular, ceea ce conduce la creșterea presiunii arteriale. Consecutiv, creșterea presiunii arteriale determină creșterea fluxului sangvin renal și alte efecte, diminuând rata secreției de renină la un nivel mult mai mic, cu scăderea ulterioară a retenției de sare și apă, cu revenirea volumului lichidului extracelular la normal și, în cele din urmă, cu revenirea presiunii arteriale aproape de valoarea normală. Astfel, sistemul renină-angiotensină este un mecanism automat de feedback, ce ajută la menținerea presiunii arteriale la nivelul normal sau aproape de normal, chiar și în situațiile în care aportul salin este crescut. În caz contrar, atunci când aportul de sare scade sub valoarea normală, se produce un efect total opus.

Pentru a sublinia eficacitatea sistemului renină-angiotensină în reglarea presiunii arteriale, atunci când acest sistem funcționează normal, presiunea nu crește cu mai mult de 4-6 mmHg ca răspuns la creșterea de 100 de ori a aportului de sare. În schimb, atunci când sistemul renină-angiotensină este blocat, iar suprimarea formării angiotensinei este împiedicată, aceeași creștere a aportului de sare determină creșteri ale presiunii cu până la 50-60 mmHg, adică de până la 10 ori mai mari față de creșterea normală. Atunci când aportul de sare este scăzut la valori de până la 1/10 din normal, presiunea arterială suferă doar mici modificări atât timp cât sistemul renină-angiotensină funcționează normal. Totuși, când formarea angiotensinei II este blocată de un inhibitor al enzimei de conversie, presiunea sangvină scade marcat cât timp aportul de sare este redus (**Figura 19-14**). Se poate spune că sistemul renină-angiotensină reprezintă probabil cel mai puternic sistem din organism care adaptează presiunea arterială prin modificări minime la variații importante ale aportului de sare.

TIPURI DE HIPERTENSIUNE ÎN CARE ESTE IMPLICATĂ ANGIOTENSINA: HIPERTENSIUNEA CAUZATĂ DE TUMORI SECRETANTE DE RENINĂ SAU DE ISCHEMIE RENALĂ

Ocazional poate apărea o proliferare tumorală a celulelor juxtaglomerulare (JG) care produc renină, cu secreția unor cantități importante de renină; se formează în consecință cantități la fel de mari de angiotensină II. La toți pacienții la care se întâlnește acest fenomen apare hipertensiune severă. De asemenea, atunci când unui animal se perfuzează cantități mari de angiotensină II continuu timp de mai multe zile sau

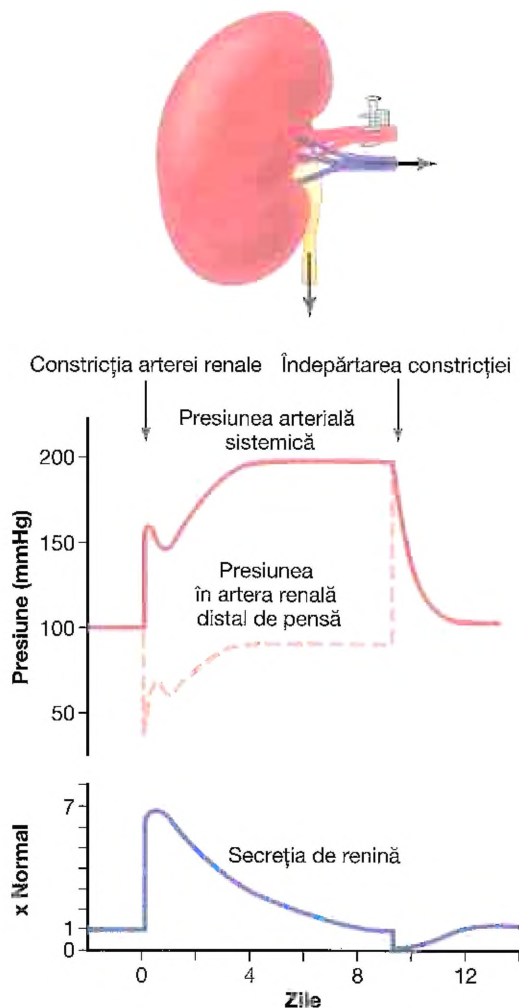


Figura 19-15. Efectul plasării unei pense constrictoare pe artera renală a unui rinichi după îndepărtarea rinichiului controlateral. Se observă modificările presiunii arteriale sistemice, presiunea din artera renală distal de pensă și rata secreției de renină. Hipertensiunea rezultantă este denumită hipertensiune "monorenală" Goldblatt.

săptămâni, acesta dezvoltă hipertensiune severă pe termen lung.

S-a menționat deja că angiotensina II poate crește presiunea arterială în două moduri:

1. Prin constricția generalizată a arteriolelor din organism, cu creșterea consecutivă a rezistenței periferice și a presiunii arteriale; acest efect se produce la câteva secunde după inițierea perfuziei cu angiotensină.
2. Prin promovarea retenției hidro-saline; în câteva zile, acest efect determină hipertensiune și reprezintă principala cauză a menținerii pe termen lung a unor valori presionale crescute.

Hipertensiunea Goldblatt "monorenală". Atunci când un rinichi este îndepărtat, iar artera renală a rinichiului restant este pensată, așa cum este ilustrat în **Figura 19-15**, efectul imediat constă în reducerea semnificativă a presiunii în artera renală, efect reprezentat prin curba întreruptă din figură. Apoi, în secundele și minutele următoare, presiunea arterială sistemică începe să crească, iar această tendință continuă timp de câteva zile. Presiunea crește de obicei rapid în prima oră, iar acest efect este urmat de o creștere adițională mai lentă în zilele următoare. Atunci când presiunea arterială *sistemică* atinge noua valoare de echilibru, presiunea arterială *renală* (curba întreruptă din figură) a revenit aproape complet la valoarea normală. Hipertensiunea produsă în acest mod este denumită *hipertensiune "monorenală" Goldblatt* în onoarea Dr. Harry Goldblatt, care a studiat pentru prima dată trăsăturile cantitative importante ale hipertensiunii determinate de constricția arterei renale.

Creșterea inițială a presiunii arteriale în hipertensiunea Goldblatt este determinată de mecanismul vasoconstrictor renină-angiotensină. Deoarece fluxul sangvin renal este semnificativ diminuat după constricția arterei renale, la nivel renal se secretă cantități mari de renină, conform curbei din partea inferioară a **Figurii 19-15**, iar această reacție determină creșterea concentrației sangvine de angiotensină II și de aldosteron. Angiotensina determină la rândul său creșterea acută a presiunii arteriale. Secreția de renină este maximă la o oră, și revine la normal în 5-7 zile, deoarece presiunea din artera *renală* a crescut în acest interval către valoarea normală, și astfel rinichiul nu este ischemic.

Creșterea ulterioară pe termen lung a presiunii arteriale este determinată de retenția hidro-salină produsă de constricția arterei renale (acest efect este determinat și de angiotensina II și de aldosteron). În 5-7 zile, volumul lichidian crește suficient pentru a determina creșterea presiunii arteriale către noul nivel de echilibru. Valoarea cantitativă corespunzătoare acestui nivel presional este determinată de gradul constricției arterei renale. Așadar, presiunea aortică trebuie să crească suficient pentru ca presiunea din artera renală distal de constricție să poată asigura un debit urinar normal.

Un scenariu similar apare la pacienții cu stenoza arterei renale în cazul unui rinichi unic chirurgical, așa cum se întâmplă uneori după transplantul renal. De asemenea, creșterile funcționale sau patologice ale rezistenței arteriolelor renale, cauzate de ateroscleroză sau de un nivel crescut al substanțelor vasoconstrictoare, pot determina hipertensiune prin același mecanism ca și constricția arterei renale principale.

Hipertensiunea Goldblatt "birenală". Hipertensiunea se poate instala și atunci când este comprimată una dintre cele două artere renale, în timp ce artera renală controlaterală funcționează normal. Rinichiul cu arteră comprimată secretă renină și reține sare și apă datorită scăderii presiunii arteriale la nivelul său. Rinichiul controlateral "normal" reține sare și apă datorită acțiunii reninei secretate de rinichiul ischemic. Această renină conduce la formarea de angiotensină II și la sinteza de aldosteron, ambele substanțe ajungând pe cale sangvină și la nivelul rinichiului controlateral unde provoacă, de asemenea, retenție hidro-salină. Astfel, la nivelul ambilor

rinichi – însă din motive diferite – se produce retenție hidrosalină. Drept consecință se instalează hipertensiunea.

Echivalentul clinic al hipertensiunii birenale Goldblatt apare în stenoza unei singure artere renale, de exemplu, cauzată de ateroscleroză, la o persoană cu doi rinichi.

Hipertensiunea determinată de afecțiuni ale rinichilor care secretă cronic renină. Adesea, la nivelul unuia sau ambilor rinichi există leziuni renale care devin ischemice ca urmare a vasoconstricției locale sau infarctului, în timp ce restul ariilor renale sunt normale. În această situație se produc efecte aproape identice cu cele înregistrate în hipertensiunea "birenală" Goldblatt. Așadar, țesuturile renale ischemice secretă renină, iar aceasta – prin formarea de angiotensină II – determină retenție de apă și sare în țesutul renal indemn. De fapt, una dintre cele mai frecvente cauze ale hipertensiunii de origine renală, în special la vârstnici, este legată de apariția în unele boli de zone ischemice ale rinichilor.

Alte tipuri de hipertensiune cauzate de asocierea dintre încărcarea de volum și vasoconstricție

Hipertensiunea din partea superioară a corpului determinată de coarctația de aortă. Un caz la câteva mii de nou-născuți prezintă la naștere o constricție patologică sau o obstrucție a aortei, într-un punct situat distal de ramurile arteriale care se distribuie către cap și brațe, dar proximal de arterele renale, afecțiunea fiind denumită *coarctație de aortă*. Atunci când această afecțiune apare, fluxul sangvin către jumătatea inferioară a corpului se realizează prin multiple artere mici colaterale, între segmentele superior și inferior ale aortei existând o rezistență vasculară crescută. În consecință, în jumătatea superioară a corpului presiunea arterială poate fi cu 40-50% mai mare decât în jumătatea inferioară.

Mecanismul hipertensiunii din jumătatea superioară a corpului este aproape identic cu cel al hipertensiunii "monorenale" Goldblatt. Astfel, când la nivelul aortei, proximal de originea arterelor renale, se realizează o constricție, presiunea sangvină în ambii rinichi scade inițial, se secretă renină, se formează angiotensină și aldosteron, iar în jumătatea superioară a corpului se produce hipertensiune. Presiunea arterială din jumătatea inferioară a corpului, inclusiv în rinichi, crește spre valori normale, în timp ce în jumătatea superioară a corpului presiunea ridicată persistă. Rinichii nu mai sunt ischemici, astfel încât secreția de renină și formarea angiotensinei și aldosteronului revin la normal. În mod similar, în coarctația de aortă, presiunea din jumătatea inferioară a corpului este aproape normală, în timp ce presiunea din jumătatea superioară a corpului este mai mare decât normal.

Rolul autoreglării în hipertensiunea cauzată de coarctația de aortă. O caracteristică importantă a hipertensiunii determinate de coarctația de aortă este valoarea normală a fluxului sangvin la nivelul brațelor, unde presiunea poate fi cu 40-60% mai mare decât în mod normal. De asemenea, fluxul sangvin în membrele inferioare, unde presiunea nu este crescută, are valoare aproape normală. Cum este posibilă această situație, în condițiile în care presiunea din jumătatea superioară a corpului este cu 40-60% mai mare decât în jumătatea inferioară? Răspunsul nu se datorează faptului că există diferențe între concentrațiile sangvine ale substanțelor vasoconstrictoare din cele două jumătăți ale corpului, deoarece același tip de sânge irigă ambele regiuni. De asemenea, sistemul nervos inervează ambele regiuni în mod similar, astfel încât nu există niciun motiv să credem că există o diferență în ceea ce privește controlul nervos al vaselor sangvine. Unicul răspuns rezonabil este că *autoreglarea pe termen lung acționează atât de eficient*, încât mecanismele locale pentru reglarea fluxului sangvin compensează aproape 100% diferențele de presiune. Rezultatul este că atât în regiunea cu presiune ridicată, cât și în cea cu presiune redusă, reglarea fluxului sangvin local este în concordanță cu nevoile tisulare și nu cu nivelul presiunii.

Hipertensiunea din preeclampsie (toxemia de sarcină). Aproximativ 5-10% din femeile gravide dezvoltă un sindrom denumit *preeclampsie* (sau *toxemie de sarcină*). O manifestare a preeclampsiei este hipertensiunea, care de obicei dispare după naștere. Deși cauzele exacte ale preeclampsiei nu sunt complet înțelese, ischemia placentei și eliberarea consecutivă de factori toxici se crede că sunt implicate în producerea unora dintre manifestările acestei afecțiuni, inclusiv a hipertensiunii la mamă. Substanțele eliberate de placenta ischemică determină disfuncția celulelor endoteliale din organism, inclusiv din vasele renale. Această *disfuncție endotelială reduce eliberarea oxidului nitric* și a altor substanțe vaodilatatoare, ceea ce determină vasoconstricție, reducerea ratei filtrării glomerulare, alterarea natriurezei de presiune și apariția hipertensiunii arteriale.

Altă anomalie care poate contribui la hipertensiunea din preeclampsie este îngroșarea membranelor glomerulare renale (cauzată probabil de un proces autoimun), care scade de asemenea filtrarea glomerulară. Din motive obiective, nivelul presiunii arteriale necesar pentru formarea de urină crește, iar valoarea pe termen lung a presiunii arteriale crește în consecință. Aceste paciente sunt predispuse la o creștere suplimentară a tensiunii arteriale atunci când aportul de sare este excesiv.

Hipertensiunea neurogenă. *Hipertensiunea neurogenă acută* poate fi produsă de *stimularea intensă a sistemului nervos simpatic*. De exemplu, în condiții de excitație, sau în timpul episoadelor de anxietate, sistemul nervos simpatic este stimulat excesiv, cu producerea vasoconstricției periferice generalizate și hipertensiune *acută*.

Un alt tip de hipertensiune neurogenă *acută* apare după secționarea fibrelor nervoase ce pleacă de la baroreceptori, sau prin distrucția tractului solitar din bulb (acestea sunt regiunile la nivelul cărora fibrele nervoase provenite de la baroreceptorii carotidieni și aortici pătrund în trunchiul cerebral). Întreruperea bruscă a impulsurilor nervoase aferente normale de la baroreceptori are același efect asupra mecanismelor nervoase de reglare a presiunii ca și reducerea bruscă a presiunii arteriale în aortă și în arterele carotide. Așadar, dispariția efectului inhibitor normal asupra centrului vasomotor – exercitat de impulsurile nervoase de la baroreceptori – permite centrului vasomotor să devină brusc extrem de activ, iar presiunea arterială

medie crește de la 100 mmHg până la 160 mmHg. Presiunea revine la normal în aproximativ 2 zile, deoarece răspunsul centrului vasomotor la absența semnalelor de la baroreceptori dispare treptat, fenomen denumit "resetarea" centrală a mecanismului baroreceptor de reglare a presiunii. De aceea, hipertensiunea neurogenă determinată de secționarea fibrelor nervoase baroreceptoare este în principal o hipertensiune de tip acut și nu de tip cronic.

Sistemul nervos simpatic joacă de asemenea un rol important în dezvoltarea anumitor forme de hipertensiune cronică, în mare parte prin activarea nervilor simpatici renali. De exemplu, creșterea excesivă în greutate și obezitatea determină frecvent activarea sistemului nervos simpatic, care stimulează la rândul său nervii simpatici renali, afectează natriureza de presiune și determină apariția hipertensiunii cronice. Aceste anomalii par să joace un rol principal la o mare parte dintre pacienții cu *hipertensiune primară (esențială)*.

Cauze genetice ale hipertensiunii. Hipertensiunea spontană ereditară a fost observată la unele specii inferioare de animale, inclusiv la unele specii de șobolani, iepuri și cel puțin o specie de câini. Studiile experimentale efectuate la specia de șobolani Okamoto (care a fost cel mai bine studiată) au dovedit că, în stadiile incipiente ale hipertensiunii, sistemul nervos simpatic este mult mai activ decât la șobolanii normali. În stadiile avansate ale acestui tip de hipertensiune au fost observate modificări structurale în nefroni: (1) creșterea rezistenței preglomerulare în artera renală și (2) reducerea permeabilității membranelor glomerulare. Aceste modificări structurale ar putea contribui la persistența pe termen lung a hipertensiunii. Afectarea funcției renale a fost observată și la alte specii de șobolani cu hipertensiune.

La om au fost identificate câteva mutații genetice care pot duce la apariția hipertensiunii. În aceste situații, hipertensiunea este denumită *hipertensiune monogenică*, deoarece o singură genă este implicată. O caracteristică interesantă a acestor afecțiuni genetice este aceea că toate determină reabsorbție în exces de apă și sare la nivelul tubulilor renali. În unele cazuri, reabsorbția crescută este cauzată de mutații genetice care determină în mod direct transportul sodiului sau clorului la nivelul celulelor epiteliale ale tubulilor renali. În alte cazuri, mutațiile genetice generează creșterea sintezei sau activității hormonilor care stimulează reabsorbția tubulară de sare și apă. Astfel, în toate formele de hipertensiune monogenică descoperite până acum, calea finală comună care duce la apariția hipertensiunii se pare că este reabsorbția crescută de sare și expansiunea volumului lichidului extracelular. Totuși, hipertensiunea monogenică este rară, toate formele cunoscute însumând împreună mai puțin de 1% din totalitatea tipurilor de hipertensiune întâlnite la om.

HIPERTENSIUNEA PRIMARĂ (ESENȚIALĂ)

Aproximativ 90-95% dintre persoanele care au hipertensiune arterială sunt considerate a avea "hipertensiune primară", denumită frecvent "hipertensiune esențială" de numeroși clinicieni. Acești termeni semnifică faptul că *hipertensiunea este de origine necunoscută*, spre deosebire de formele de hipertensiune care sunt *secundare* unor cauze cunoscute, cum ar fi stenoza arterei renale sau formele monogenice de hipertensiune.

La majoritatea pacienților, *greutatea corporală crescută* și *stilul de viață sedentar* sunt factori majori în apariția hipertensiunii. Cei mai mulți pacienți cu hipertensiune sunt supraponderali, iar studiile pe diferite populații sugerează că excesul ponderal și obezitatea pot fi responsabile pentru 65-75% din factorii de risc pentru apariția hipertensiunii primare. Studiile clinice au arătat clar importanța scăderii ponderale în reducerea presiunii sangvine la majoritatea pacienților cu hipertensiune. De fapt, noile indicații clinice pentru tratamentul hipertensiunii recomandă intensificarea activității fizice și scăderea ponderală ca prim pas în tratamentul pacienților cu hipertensiune.

Unele dintre caracteristicile hipertensiunii primare cauzată de excesul ponderal și de obezitate sunt:

1. *Debitul cardiac crește* în parte ca urmare a fluxului sangvin adițional necesar țesutului adipos. Pe de altă parte, excesul ponderal determină creșterea fluxului sangvin cardiac, renal, gastrointestinal și musculo-scheletic, din cauza creșterii ratei metabolice și creșterii organelor și țesuturilor ca răspuns la necesitățile metabolice crescute. Pe măsură ce hipertensiunea persistă mai multe luni sau ani, se poate produce creșterea rezistenței vasculare periferice.
2. *Activitatea nervoasă simpatică, în special în rinichi, este crescută la pacienții supraponderali.* Cauzele intensificării activității simpatice în obezitate nu sunt complet înțelese, însă studii recente sugerează că anumiți hormoni, cum este *leptina*, eliberați din adipocite, ar putea stimula direct diferite regiuni ale hipotalamusului, care la rândul lor exercită o influență stimulatoare asupra centrilor vasomotori din bulb. De asemenea, există dovezi conform cărora baroreceptorii arteriali sunt mai puțini sensibili în ceea ce privește amortizarea creșterilor presiunii sangvine la pacienții obezi.
3. *Nivelurile angiotensinei II și aldosteronului sunt crescute de două-trei ori la mulți pacienți cu obezitate.* Aceste efecte ar putea fi cauzate parțial de creșterea stimulării simpatice, care amplifică eliberarea renală de renină și, implicit, formarea de angiotensină II, care stimulează la rândul său secreția suprarenaliană de aldosteron.
4. *Mecanismul renal pentru natriureza de presiune este afectat, iar rinichii nu excretă cantități adecvate de sare și apă decât atunci când presiunea arterială este ridicată sau când funcția renală este ameliorată printr-o metodă oarecare.* Cu alte cuvinte, dacă presiunea arterială medie a unei persoane cu hipertensiune esențială este de 150 mmHg, reducerea rapidă artificială a acesteia la valoarea normală de 100 mmHg (însă fără influențarea funcției renale, cu excepția scăderii presiunii) va determina anurie totală, iar individul va reține apă și sare până când presiunea revine la valoarea de 150 mmHg. Însă, reducerea

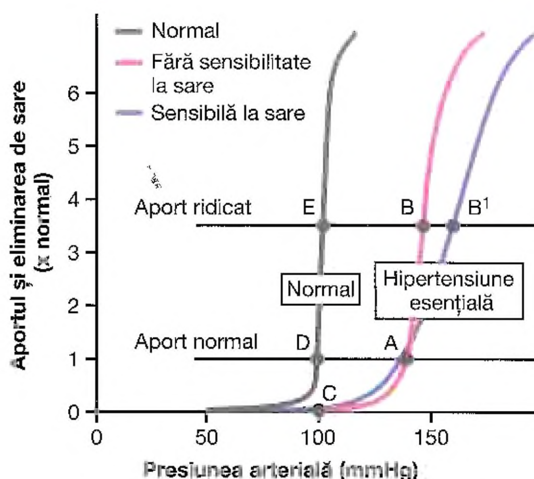


Figura 19-16. Analiza reglării presiunii arteriale în (1) hipertensiunea esențială insensibilă la sare și în (2) hipertensiunea esențială sensibilă la sare. *(Reprodus după Guyton AC, Coleman TG, Young DB, et al: Salt balance and long-term blood pressure control. Annu Rev Med 31:15, 1980. With permission, from the Annual Review of Medicine, copyright 1980, by Annual Reviews http://www.AnnualReviews.org.)*

cronică a presiunii arteriale prin medicație antihipertensivă eficace nu determină de obicei retenție hidro-salină marcată, deoarece aceste medicamente ameliorează de asemenea și natriureza de presiune, după cum se va discuta în cele ce urmează.

Studii experimentale efectuate pe animale și la pacienți cu obezitate sugerează că afectarea natriurezei de presiune în cazul hipertensiunii din obezitate este determinată în principal de creșterea reabsorbției tubulare renale de sare și apă, de intensificarea activității nervoase simpatice și de creșterea nivelurilor angiotensinei II și aldosteronului. Totuși, dacă hipertensiunea nu este tratată eficient, se pot produce leziuni vasculare în rinichi ce pot reduce rata filtrării glomerulare și pot contribui la agravarea hipertensiunii. În cele din urmă, hipertensiunea necontrolată asociată cu obezitatea poate conduce la leziuni vasculare grave și la pierderea completă a funcției renale.

Analiza grafică a reglării presiunii arteriale în hipertensiunea esențială. **Figura 19-16** prezintă o analiză grafică a hipertensiunii esențiale. Curbele din această imagine sunt denumite *curbele funcției renale la încărcarea cu sodiu*, deoarece presiunea arterială în fiecare situație crește foarte lent, în zile sau săptămâni, prin creșterea treptată a aportului de sodiu. Curba de tip încărcare cu sodiu poate fi determinată de creșterea aportului de sodiu la un nou nivel la câteva zile, după care se așteaptă stabilirea echilibrului între excreția renală și aportul de sodiu, înregistrând între timp modificările presiunii arteriale.

Atunci când această procedură este utilizată la pacienții cu hipertensiune esențială, pot fi înregistrate două tipuri de curbe, prezentate în partea dreaptă a **Figurii 19-16**, una numită (1) hipertensiunea *fără sensibilitate la sare* și cealaltă (2) hipertensiunea *sensibilă la sare*. Se observă în ambele cazuri translația curbelor către dreapta, la un nivel mult mai ridicat al presiunii decât la indivizii normali. În cazul persoanelor cu hipertensiune esențială fără sensibilitate la sare, presiunea arterială nu crește semnificativ atunci când se trece de la aportul normal de sare la un aport crescut. Însă la pacienții cu hipertensiune esențială sensibilă la sare, aportul crescut de sare duce la creșteri importante ale presiunii arteriale.

Trebuie subliniate alte două aspecte importante. În primul rând, sensibilitatea la sare nu este o caracteristică de tipul totul sau nimic, ci este o trăsătură cantitativă, unii indivizi fiind mai sensibili la sare decât alții. În al doilea rând, sensibilitatea la sare a presiunii sangvine nu este o caracteristică fixă; în schimb, presiunea arterială devine mai sensibilă la sare pe măsura înaintării în vârstă, în special după vârsta de 50-60 de ani.

Explicația acestei diferențe dintre hipertensiunea esențială fără sensibilitate la sare și hipertensiunea sensibilă la sare are legătură cu diferențele structurale sau funcționale între rinichii celor două tipuri de pacienți. De exemplu, hipertensiunea sensibilă la sare poate fi asociată cu diferite boli renale cronice cauzate de pierderea treptată a unităților funcționale renale (*nefronii*) sau ca urmare a procesului fiziologic de îmbătrânire, după cum se va discuta în Capitolul 32. Funcționarea anormală a sistemului renină-angiotensină poate de asemenea determina apariția sensibilității la sare a presiunii sangvine, după cum s-a discutat anterior în acest capitol.

Tratamentul hipertensiunii esențiale. Ghidurile actuale pentru tratamentul hipertensiunii recomandă ca primă intenție modificarea stilului de viață, ce are ca scop la majoritatea pacienților creșterea activității fizice și scăderea ponderală. Din nefericire, numeroși pacienți nu sunt capabili să scadă în greutate, astfel încât trebuie inițiat tratamentul farmacologic cu medicamente antihipertensive.

Pentru tratamentul hipertensiunii sunt utilizate două clase de medicamente: (1) *medicamente vasodilatatoare*, care cresc fluxul sangvin renal și rata filtrării glomerulare și (2) *medicamente natriuretice sau diuretice*, care reduc reabsorbția de sare și apă.

Medicamentele vasodilatatoare produc de obicei vasodilatație atât la nivel renal, cât și în alte țesuturi ale organismului. Medicamentele pot acționa prin următoarele mecanisme: (1) prin inhibarea impulsurilor nervoase simpatice din rinichi, sau prin blocarea acțiunii neurotransmițătorilor simpatici asupra vaselor renale și tubilor renali, (2) prin relaxarea directă a mușchilor netezi din vasele renale, sau (3) prin blocarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron asupra vaselor renale și tubilor renali.

Medicamentele ce reduc reabsorbția hidro-salină la nivelul tubilor renali includ în special agenți terapeutici care blochează transportul activ al sodiului prin peretele tubular; acest blocaj împiedică și reabsorbția apei, după cum s-a explicat anterior în capitolul de față. Aceste medicamente natriuretice sau diuretice sunt prezentate detaliat în Capitolul 32.

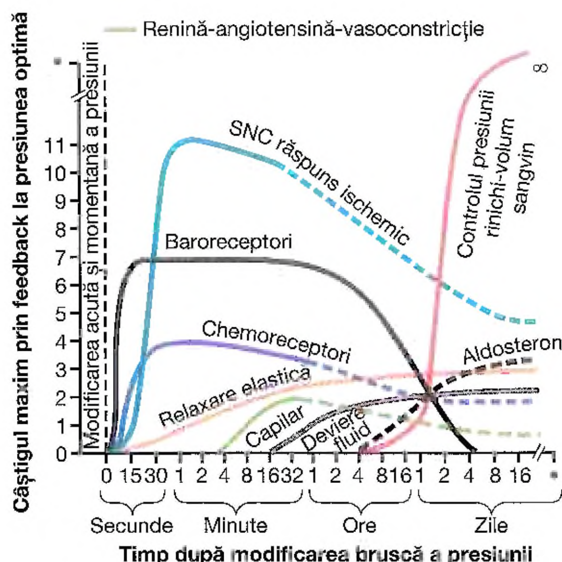


Figura 19-17. Potența aproximativă a diferitelor mecanisme pentru reglarea presiunii arteriale la diferite intervale de timp după debutul unei dereglări a presiunii arteriale. Se observă în special creșterea nelimitată (∞) a acțiunii mecanismului reno-vascular pentru reglarea presiunii, care începe după câteva săptămâni. SNC, sistem nervos central. *(Reprodus după Guyton AC: Arterial Pressure and Hypertension. Philadelphia: WB Saunders, 1980.)*

REZUMATUL SISTEMULUI INTEGRAT COMPLEX DE REGLARE A PRESIUNII ARTERIALE

Din paragrafele anterioare reiese clar că presiunea arterială nu este reglată de către un sistem unic de control, ci de mai multe sisteme interconectate, fiecare dintre acestea având o funcție specifică. De exemplu, atunci când o persoană are hemoragie severă, presiunea arterială scade brusc, iar sistemul pentru reglarea presiunii se confruntă cu două probleme. Prima este supraviețuirea, adică restabilirea imediată a presiunii arteriale la un nivel suficient de ridicat pentru a depăși episodul acut. Cea de-a doua este refacerea volumului sangvin normal, astfel încât sistemul circulator să poată funcționa normal, și nu doar revenirea presiunii arteriale la nivelul necesar pentru supraviețuire.

În Capitolul 18 s-a văzut că prima linie de apărare împotriva variațiilor acute ale presiunii arteriale este controlul nervos. În capitolul de față s-a descris o a doua linie de apărare, reprezentată în principal de mecanismele renale pentru reglarea pe termen lung a presiunii arteriale. Totuși, există și alte componente importante. **Figura 19-17** prezintă o imagine de ansamblu a acestora.

Figura 19-17 ilustrează răspunsurile imediate (după secunde și minute) și pe termen lung (după ore și zile) pentru opt mecanisme de reglare a presiunii arteriale, exprimate sub forma câștigului de feedback. Aceste mecanisme pot fi împărțite în trei grupuri: (1) cele care reacționează rapid, în decurs de câteva secunde sau minute; (2) cele care răspund după o perioadă intermediară de timp, de câteva minute sau ore; și (3) cele care asigură reglarea pe termen lung a presiunii arteriale – zile, luni și ani.

Mecanisme cu acțiune rapidă de reglare a presiunii arteriale, care sunt activate în secunde sau minute. Mecanismele cu acțiune rapidă de reglare a presiunii arteriale sunt reprezentate de reflexele nervoase imediate sau de alte răspunsuri nervoase. În **Figura 19-17** sunt prezentate cele trei mecanisme care răspund în câteva secunde: (1) mecanismul baroreceptor de feedback, (2) mecanismul ischemic al sistemului nervos central și (3) mecanismul chemoreceptor. Aceste mecanisme nu au numai avantajul de a deveni active după câteva secunde, ci sunt și foarte puternice. După o scădere bruscă a presiunii, determinată de o hemoragie severă, mecanismele nervoase (1) produc constricția venelor și realizează transferul de sânge către cord, (2) cresc frecvența și contractilitatea cardiacă, crescând astfel capacitatea de pompă a inimii și (3) determină constricția majorității arteriolelor periferice, ceea ce conduce la creșterea rezistenței la fluxul sangvin arterial. Toate aceste efecte apar instantaneu pentru a crește presiunea arterială la o valoare de supraviețuire.

Atunci când presiunea crește brusc la valori prea mari, așa cum se poate întâmpla în transfuziile sangvine prea rapide, aceleași mecanisme de reglare acționează în direcția opusă, restabilind valoarea normală a presiunii arteriale.

Mecanisme de reglare a presiunii arteriale care acționează după câteva minute. Câteva mecanisme de reglare a presiunii determină răspunsuri semnificative după numai câteva minute de la modificarea acută a acesteia. Trei dintre acestea, prezentate în **Figura 19-17**, sunt (1) mecanismul vasoconstrictor renină-angiotensină, (2) relaxarea vasculară elastică și (3) difuziunea lichidului prin pereții capilarelor în circulație și în afara ei, pentru a ajusta volumul sangvin în funcție de nevoi.

A fost descrisă deja importanța rolului sistemului vasoconstrictor renină-angiotensină pentru asigurarea unui mecanism semi-acut de creștere a presiunii arteriale atunci când este necesar. *Mecanismul relaxării elastice* este demonstrat de următorul exemplu: atunci când presiunea din vasele sangvine devine prea mare, acestea sunt destinse și continuă să se destindă progresiv timp de minute sau ore; ca rezultat, presiunea intravasculară scade către valoarea normală. Această distensie continuă a vaselor, denumită *relaxare la stres*, poate servi ca "tampon" presional pe termen mediu.

Mecanismul transferului de lichide prin capilare constă în faptul că de fiecare dată când presiunea capilară scade prea mult, este absorbit lichid din țesuturi în vase prin membranele capilarelor, ceea ce conduce la creșterea volumului sangvin și la creșterea presiunii din circulație. În situația opusă, când presiunea din capilare crește prea mult, lichidul părăsește vasele și trece în țesuturi, scade volumul sangvin, precum și presiunea din circulație.

Aceste trei mecanisme intermediare sunt activate într-un interval cuprins între 30 de minute și câteva ore. În acest timp, eficiența mecanismelor nervoase scade treptat, ceea ce

explică importanța aestor mecanisme non-nervoase pentru reglarea pe termen mediu a presiunii arteriale.

Mecanisme pentru reglarea presiunii arteriale pe termen lung. Scopul acestui capitol este să explice rolul rinichilor în reglarea pe termen lung a presiunii arteriale. În partea dreaptă a **Figurii 19-17** este prezentat mecanismul reno-vascular pentru reglarea presiunii, care necesită câteva ore pentru a induce un răspuns semnificativ. Totuși, în cele din urmă, câștigul de feedback corespunzător acestui mecanism de reglare crește nelimitat. Așadar, acest mecanism poate readuce în cele din urmă valoarea presiunii arteriale până la nivelul necesar la care se realizează o excreție renală hidro-salină, iar acest efect se instalează în mod complet și nu doar parțial. Acest concept, care a fost subiectul principal al capitolului de față, este deja cunoscut.

Există numeroși factori care pot afecta nivelul de reglare a presiunii de către sistemul reno-vascular. Unul dintre aceștia, a cărui acțiune este reprezentată în **Figura 19-17**, este aldosteronul. O scădere a presiunii arteriale conduce la o creștere a secreției de aldosteron în câteva minute, iar în următoarele ore sau zile acest efect are un rol important în modificarea caracteristicilor reglării presiunii de către mecanismul reno-vascular.

Deosebit de importantă este interacțiunea sistemului renină-angiotensină cu aldosteronul și cu mecanismul reno-vascular. De exemplu, aportul de sare al unei persoane variază extrem de mult de la o zi la alta. S-a văzut în acest capitol că aportul de sare poate scădea până la 1/10 din normal, iar cu toate acestea nivelul presiunii arteriale medii se modifică numai cu câțiva mmHg dacă sistemul renină-angiotensină-aldosteron este complet funcțional. Însă, dacă acest sistem nu funcționează, presiunea sangvină devine foarte sensibilă la variațiile aportului de sare.

Astfel, reglarea presiunii arteriale începe cu măsurile de salvare a vieții de către mecanismele nervoase de control, apoi continuă cu susținerea din partea mecanismelor de reglare pe termen mediu, iar în cele din urmă este stabilizat pe termen lung de mecanismul reno-vascular. Acest mecanism cu acțiune pe termen lung interacționează la rândul său în multiple moduri cu sistemul renină-angiotensină-aldosteron, cu sistemul nervos și cu alți factori care asigură reglarea presiunii sangvine în circumstanțe deosebite.

Bibliografie

Brands MW: Chronic blood pressure control. Compr Physiol 2:2481, 2012.

Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al: Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh Report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. Hypertension 42:1206, 2003.

Coffman TM: Under pressure: the search for the essential mechanisms of hypertension. Nat Med 17:1402, 2011.

Cowley AW: Long-term control of arterial blood pressure. Physiol Rev 72:231, 1992.

Guyton AC: Arterial Pressure and Hypertension. Philadelphia: WB Saunders, 1980.

Hall JE: The kidney, hypertension, and obesity. Hypertension 41:625, 2003.

Hall JE, daSilva AA, doCarmo JM, et al: Obesity-induced hypertension: role of sympathetic nervous system, leptin and melanocortins. J Biol Chem 285:17271, 2010.

Hall JE, Granger JP, do Carmo JM, et al: Hypertension: physiology and pathophysiology. Compr Physiol 2:2393, 2012.

Hall ME, Juncos L, Wang Z, Hall JE: Obesity, hypertension and chronic kidney disease. Int J Nephrol Renovasc Dis 7:75, 2014.

Lohmeier TE, Iliescu R: Chronic lowering of blood pressure by carotid baroreflex activation: mechanisms and potential for hypertension therapy. Hypertension 57:880, 2011.

Maranon R, Reckelhoff JF: Sex and gender differences in control of blood pressure. Clin Sci (Lond) 125:311, 2013.

Oparil S, Zaman MA, Calhoun DA: Pathogenesis of hypertension. Ann Intern Med 139:761, 2003.

Palei AC, Spradley FT, Warrington JP, et al: Pathophysiology of hypertension in pre-eclampsia: a lesson in integrative physiology. Acta Physiol (Oxf) 208:224, 2013.

Rossier BC, Staub O, Hummler E: Genetic dissection of sodium and potassium transport along the aldosterone-sensitive distal nephron: importance in the control of blood pressure and hypertension. FEBS Lett 587:1929, 2013.

Debitul cardiac, întoarcerea venoasă și reglarea acestora

Debitul cardiac se definește prin cantitatea de sânge pompată de inimă în aortă în fiecare minut. Reprezintă de asemenea cantitatea de sânge care circulă în vase. Debitul cardiac este unul din cei mai importanți factori care trebuie luați în considerare în abordarea circulației sangvine, deoarece reprezintă suma fluxurilor sangvine în țesuturile din organism.

Întoarcerea venoasă reprezintă cantitatea de sânge care ajunge în atriul drept în fiecare minut. Întoarcerea venoasă și debitul cardiac trebuie să fie egale, cu excepția unor bătăi cardiace ocazionale (extrasistole), când sângele este temporar depozitat sau îndepărtat din inimă și plămâni.

VALORILE NORMALE ALE DEBITULUI CARDIAC ÎN REPAUS ȘI ÎN TIMPUL ACTIVITĂȚII

Debitul cardiac variază în funcție de nivelul de activitate al organismului. Factorii care influențează direct debitul cardiac sunt: (1) nivelul metabolismului bazal, (2) activitatea fizică, (3) vârsta persoanei și (4) dimensiunea corpului.

La *bărbații tineri și sănătoși*, debitul cardiac de repaus este în medie de 5,6 l/min. La *femei*, valoarea este de aproximativ 4,9 l/min. Atunci când este luată în considerare și vârsta – deoarece cu vârsta gradul de activitate și masa anumitor țesuturi (de exemplu, musculatura scheletică) se reduc – debitul cardiac mediu pentru un adult aflat în repaus este aproximativ 5 l/min.

Indicele cardiac

Experimentele au arătat că debitul cardiac crește proporțional cu suprafața corpului. De aceea, debitul cardiac este adesea exprimat sub forma *indicelui cardiac*, ce reprezintă *debitul cardiac raportat la metru pătrat de suprafață corporală*. Un individ normal cu greutate de 70 kilograme are o suprafață corporală de aproximativ 1,7 metri pătrați, ceea ce înseamnă că indicele cardiac mediu la adult este de 3 l/min/m² de suprafață corporală.

Efectul vârstei asupra debitului cardiac. Figura 20-1 prezintă debitul cardiac, exprimat sub forma indicelui cardiac, la diferite vârste. Indicele cardiac crește rapid la valori peste peste 4 l/min/m² la vârsta de 10 ani, și apoi scade la 2,4 l/min/m² la vârsta de 80 de ani. Se va vedea ulterior în acest capitol că debitul cardiac este reglat pe tot parcursul vieții direct proporțional cu activitatea metabolică a organismului. De aceea, reducerea indicelui cardiac este un indicator al scăderii activității sau al scăderii masei musculare odată cu înaintarea în vârstă.

REGLAREA DEBITULUI CARDIAC DE CĂTRE ÎNTOARCEREA VENOASĂ – ROLUL MECANISMULUI CARDIAC FRANK-STARLING

Atunci când se afirmă că debitul cardiac este reglat de întoarcerea venoasă, înseamnă că nu inima însăși este factorul principal care controlează debitul cardiac. În schimb, există factori variați ce țin de circulația periferică, care afectează fluxul sangvin către inimă, adică *întoarcerea venoasă*.

Principalul motiv pentru care factorii periferici au importanță mai mare decât cordul în reglarea debitului

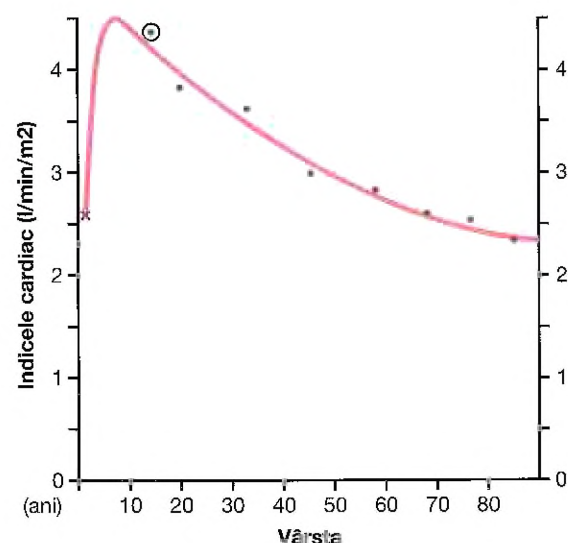


Figura 20-1. Indicele cardiac la om (debitul cardiac raportat la metru pătrat de suprafață corporală), la diferite vârste. *(Reprodus după Guyton AC, Jones CE, Coleman TB: Circulatory Physiology: Cardiac Output and its Regulation, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1973.)*

cardiac este faptul că inima deține un mecanism intrinsec care îi permite să pompeze automat orice cantitate de sânge care ajunge din vene în atriul drept. Acest mecanism, denumit *legea Frank-Starling*, a fost discutat în Capitolul 9. Practic, această lege afirmă că atunci când la nivelul inimii ajung cantități crescute de sânge, acestea destind pereții cavităților cardiace. Consecutiv, miocardul se contractă cu forță crescută și astfel propulsează sângele suplimentar care a ajuns la inimă din circulația sistemică. De aceea, sângele care pătrunde în cord este pompat automat, fără întârziere, în aortă și pătrunde din nou în circulație.

Un alt factor important, discutat în Capitolul 10, este că distensia inimii face ca aceasta să pompeze sângele mai rapid, deci crește frecvența cardiacă. Așadar, întinderea *nodului sinusal* din peretele atriului drept are efect direct asupra ritmicității acestuia, crescând frecvența cardiacă cu până la 10-15%. În plus, destinderea atriului drept inițiază un reflex nervos denumit *reflex Bainbridge*, prin care impulsurile nervoase ajung la centrul vasomotor cerebral, și apoi înapoi la cord pe calea nervilor simpatici și vagi, efectul fiind de asemenea creșterea frecvenței cardiace.

În condiții normale și în absența stresului, debitul cardiac este reglat aproape în întregime de factori periferici care determină întoarcerea venoasă. Totuși, așa cum se va vedea pe parcursul acestui capitol, dacă sângele care se întoarce la inimă depășește capacitatea de pompă, atunci cordul devine factorul care limitează debitul cardiac.

REGLAREA DEBITULUI CARDIAC REPREZINTĂ SUMA FLUXURILOR SANGVINE LOCALE DE LA NIVELUL TUTUROR ȚESUTURILOR ORGANISMULUI – METABOLISMUL TISULAR REGLEAZĂ ÎN CEA MAI MARE PARTE FLUXUL SANGVIN LOCAL

Întoarcerea venoasă la inimă reprezintă suma tuturor fluxurilor sangvine locale de la nivelul segmentelor tisulare ale circulației periferice (**Figura 20-2**). Astfel, rezultă că debitul cardiac este suma tuturor reglărilor locale ale fluxului sangvin.

Mecanismele reglării locale ale fluxului sangvin au fost discutate în Capitolul 17. În majoritatea țesuturilor, fluxul sangvin local crește proporțional cu nivelul metabolismului. De exemplu, fluxul sangvin local crește aproape întotdeauna atunci când se intensifică consumul tisular de oxigen; acest efect este ilustrat în **Figura 20-3**, pentru diferite grade de activitate fizică. Se observă că la fiecare creștere a efortului fizic, consumul de oxigen și debitul cardiac cresc în paralel.

Rezumând, debitul cardiac este determinat de suma tuturor factorilor din organism care intervin în reglarea fluxului sangvin local. Toate fluxurile sangvine locale se combină și dau naștere întoarcerii venoase, iar inima pompează automat în artere acest sânge, care se reîntoarce în circulația sistemică.

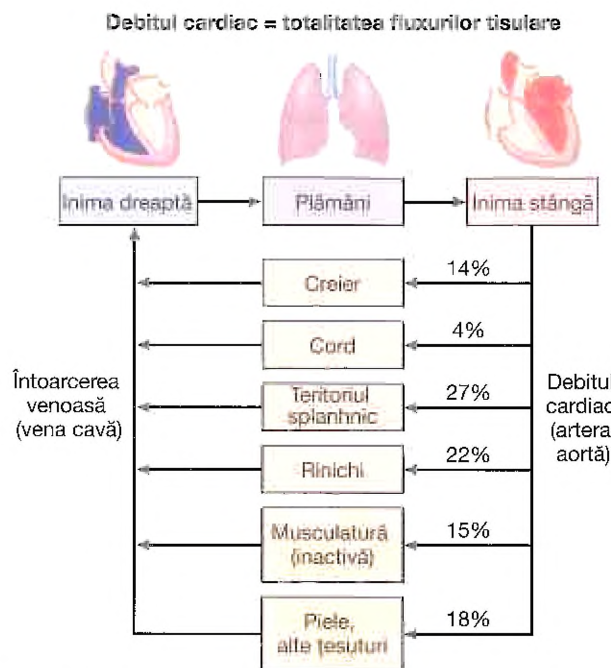


Figura 20-2. Debitul cardiac este egal cu întoarcerea venoasă și reprezintă suma fluxurilor sangvine către țesuturi și organe. Exceptând situația în care inima este foarte slăbită, iar funcția sa de pompă este incapabilă să asigure adecvat întoarcerea venoasă, debitul cardiac (totalitatea fluxurilor tisulare) este determinat în principal de necesitățile metabolice ale țesuturilor și organelor din organism.

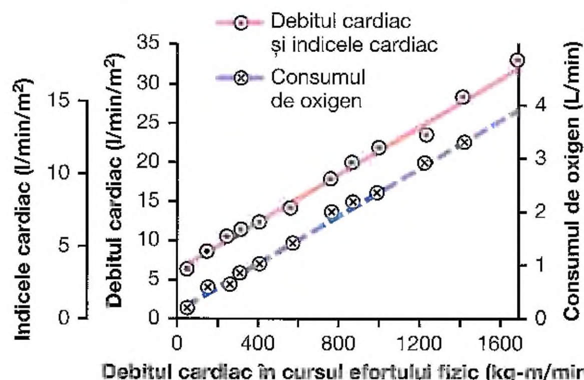


Figura 20-3. Creșterea debitului cardiac (*linia roșie continuă*) și a consumului de oxigen (*linia albastră întreruptă*) odată cu creșterea activității fizice. *(Reprodus după Guyton AC, Jones CE, Coleman TB: Circulatory Physiology: Cardiac Output and its Regulation, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1973.)*

Pe termen lung, debitul cardiac variază invers proporțional cu rezistența periferică atunci când presiunea arterială este constantă. **Figura 20-3** este identică cu **Figura 19-6**. Se repetă aici pentru a ilustra un principiu extrem de important al reglării debitului cardiac: în condiții normale, nivelul debitului cardiac pe termen lung variază invers proporțional cu rezistența periferică, cât timp presiunea arterială este nemodificată. În **Figura 20-4** se observă că atunci când rezistența periferică este normală (în dreptul valorii de 100%), debitul cardiac este de asemenea normal. Apoi, când rezistența periferică crește peste valoarea normală, debitul cardiac scade; invers, atunci când rezistența

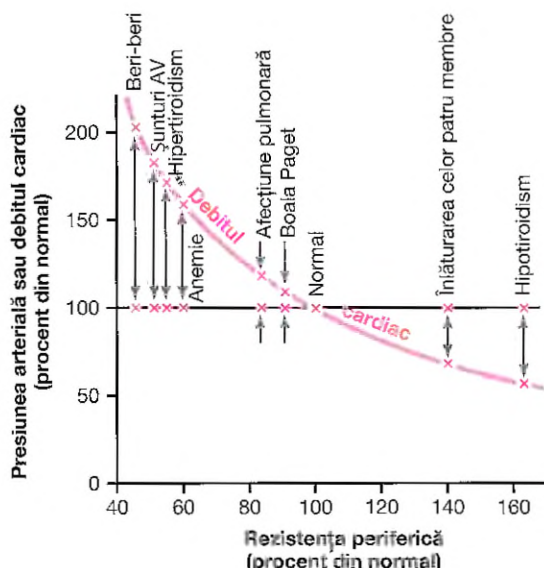


Figura 20-4. Efectul cronic al diferitelor valori ale rezistenței periferice asupra debitului cardiac, observându-se relația reciprocă între acești doi factori. *(Modificat după Guyton AC: Arterial Pressure and Hypertension. Philadelphia: WB Saunders, 1980.)*

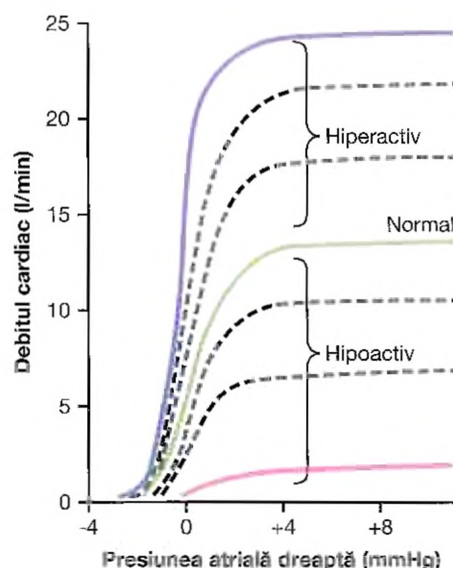


Figura 20-5. Curbele debitului cardiac corespunzătoare unui cord normal, unui cord hipoactiv și unui cord hiperactiv. *(Reprodus după Guyton AC, Jones CE, Coleman TB: Circulatory Physiology: Cardiac Output and its Regulation, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1973.)*

periferică scade, debitul cardiac crește. Această relație poate fi înțeleasă cu ușurință dacă se analizează una dintre formele legii lui Ohm, așa cum a fost exprimată în Capitolul 14:

$$\text{Debit cardiac} = \frac{\text{Presiune arterială}}{\text{Rezistență periferică totală}}$$

Astfel, de fiecare dată când nivelul pe termen lung al rezistenței periferice se modifică (însă toate celelalte funcții circulatorii rămân neschimbate), debitul cardiac înregistrează o modificare cantitativă similară, dar în sens opus.

INIMA ARE O LIMITĂ PENTRU DEBITUL CARDIAC CE POATE FI ATINS

Există limite clare ale cantității de sânge care poate fi pompată de către inimă, aceste limite putând fi exprimate cantitativ sub forma *curbelor debitului cardiac.*

Figura 20-5 prezintă *curba debitului cardiac normal*, observându-se valoarea acestuia pe minut la fiecare nivel al presiunii din atriul drept. Acesta este un tip de *curbă a funcției cardiace* despre care s-a discutat în Capitolul 9. Se observă că platoul acestei curbe este la valoarea de 13 l/min, o valoare de 2,5 ori mai mare decât debitul cardiac normal de 5 l/min. Aceasta înseamnă că la om, în mod normal, inima funcționând fără a fi stimulată suplimentar, poate pompa o cantitate de sânge de până la 2,5 ori mai mare decât întoarcerea venoasă normală, înainte de a deveni factorul limitant în reglarea debitului cardiac.

Tot în **Figura 20-5** sunt prezentate alte câteva curbe ale debitului cardiac, corespunzătoare unor situații cu funcție cardiacă anormală. Curbele din partea superioară corespund *cordului hiperactiv*, care pompează mai mult decât normal. Curbele din partea inferioară corespund *cordului hipoactiv*, cu eficiență redusă de pompă, situată sub nivelul normal.

Factori care determină cordul hiperactiv

Există două categorii de factori pot crește eficiența pompei cardiace: (1) stimularea nervoasă și (2) hipertrofia miocardului.

Creșterea funcției de pompă a inimii prin stimulare nervoasă. În Capitolul 9 s-a văzut că o combinație între (1) *stimularea* simpatică și (2) *inhibiția* parasimpatică determină creșterea eficacității de pompă a inimii prin: (1) creșterea semnificativă a frecvenței cardiace – la tineri poate crește de la nivelul normal de 72 bătăi/min până la 180-200 bătăi/min – și (2) creșterea forței contracției miocardice (care este denumită "contractilitate") până la o valoare dublă față de normal. Prin combinarea acestor două efecte, stimularea nervoasă maximală a cordului poate crește platoul curbei debitului cardiac până la o valoare dublă față de platoul curbei normale, după cum este demonstrat de valoarea de 25 l/min corespunzătoare platoului curbei din partea superioară a **Figurii 20-5**.

Creșterea eficienței funcției de pompă de către de hipertrofia cardiacă. Creșterea pe termen lung a încărcării cardiace, dar la un nivel care să nu producă leziuni cardiace, face ca mușchiul cardiac să își crească masa și forța de contracție în același fel în care exercițiile fizice susținute determină hipertrofia mușchilor scheletici. De exemplu, masa cardiacă la alergătorii profesioniști de maraton este în mod obișnuit mai mare cu 50 până la 75% decât normal. Această modificare determină creșterea platoului curbei debitului cardiac, uneori cu 60 până la 100%, și de aceea

inima pompează cantități mai mari de sânge decât ar fi posibil în mod normal.

Atunci când stimularea nervoasă a inimii și hipertrofia miocardică se combină, cum se întâmplă la alergătorii de maraton, efectul total poate permite inimii să pompeze până la 30-40 l/min, adică de 2,5 ori mai mult decât normal; acest nivel ridicat al funcției de pompă este unul dintre cei mai importanți factori care determină atingerea performanței la alergători.

Factori care determină scăderea eficienței pompei cardiace

Orice factor care scade capacitatea de pompă a inimii, determină scăderea eficienței acesteia. Factorii care pot avea acest efect sunt enumerați în continuare:

- Creșterea presiunii arteriale împotriva căreia inima pompează sângele, așa cum se întâmplă în hipertensiunea severă
- Inhibiția stimulării nervoase a inimii
- Factorii patologici care determină tulburări de ritm sau de frecvență cardiacă
- Obstrucția arterelor coronare, cu producerea unui sindrom coronarian
- Bolile valvulare
- Bolile cardiace congenitale
- Miocardita (inflamația miocardului)
- Hipoxia inimii

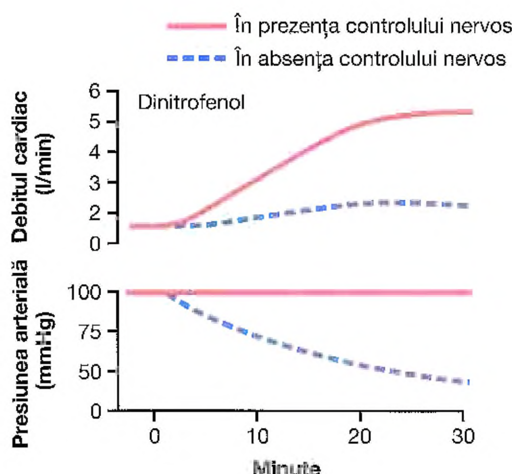


Figura 20-6. Studiu experimental (la câine) pentru a demonstra importanța menținerii presiunii arteriale prin intervenția sistemului nervos ca o condiție necesară pentru reglarea debitului cardiac. Se constată că atunci când mecanismele de reglare ale presiunii sunt active, *dinitrofenolul* determină creșterea semnificativă a debitului cardiac; atunci când acestea sunt inactive, presiunea arterială scade, iar debitul cardiac crește foarte puțin. *(Reprodus după experimentele Dr. M. Banet.)*

ROLUL SISTEMULUI NERVOS ÎN REGLAREA DEBITULUI CARDIAC

Importanța sistemului nervos în menținerea presiunii arteriale atunci când vasele sangvine periferice sunt dilatate, iar întoarcerea venoasă și debitul cardiac cresc. Figura 20-6 prezintă o diferență importantă în controlul debitului cardiac în prezența sau în absența unui sistem nervos autonom funcțional. Curbele continue demonstrează la un câine normal efectul dilatației marcate a vaselor sangvine periferice determinat de administrarea de dinitrofenol, care a crescut metabolismului țesuturilor de patru ori. Atunci când mecanismele nervoase de control sunt integre, dilatarea vaselor sangvine periferice nu determină aproape nicio modificare a presiunii arteriale, ci crește debitul cardiac de aproape patru ori. Însă, după întreruperea controlului autonom realizat de sistemul nervos, vasodilatația produsă de dinitrofenol (curbele întrerupte) determină o scădere marcată a presiunii arteriale până la jumătate din normal, asociată cu o creștere a debitului cardiac de numai 1,6 ori în loc de 4 ori.

Astfel, menținerea unei presiuni arteriale normale prin mecanisme nervoase reflexe (explicate în Capitolul 18) este esențială pentru realizarea unui debit cardiac crescut, care să asigure o întoarcere venoasă ridicată atunci când se produce dilatația vaselor periferice.

Efectul sistemului nervos de creștere a presiunii arteriale în timpul activității fizice. În timpul efortului fizic, creșterea semnificativă a metabolismului în mușchii scheletici activi acționează direct asupra arteriolelor musculare, pe care le relaxează, ceea ce permite un aport adecvat de oxigen și substanțe nutritive necesare susținerii contracției musculare. Evident, se produce scăderea marcată a rezistenței periferice, ceea ce în mod normal determină și scăderea presiunii arteriale. Însă sistemul nervos compensează imediat acest lucru. Aceeași arie cerebrală care trimite impulsuri motorii către mușchi, trimite semnale simultane către centrii nervoși autonomi cerebrali, stimulând activitatea circulatorie, cu producerea constricției venelor mari, creșterea frecvenței și a contractilității cardiace. Toate aceste modificări acționează sinergic și determină creșterea presiunii arteriale peste valoarea normală, care la rândul său forțează să treacă mai mult sânge spre mușchii activi.

Pe scurt, atunci când vasele sanguine din țesut se dilată, cu creșterea consecutivă a întoarcerii venoase și a debitului cardiac peste valoarea normală, sistemul nervos joacă un rol extrem de important în prevenirea scăderii presiunii arteriale la valori dezastruos de mici. De fapt, în timpul efortului fizic, acțiunea sistemului nervos este mai amplă, deoarece acesta trimite impulsuri adiționale pentru creșterea presiunii arteriale chiar peste valoarea normală, ceea ce contribuie la creșterea debitului cardiac cu 30 până la 100%.

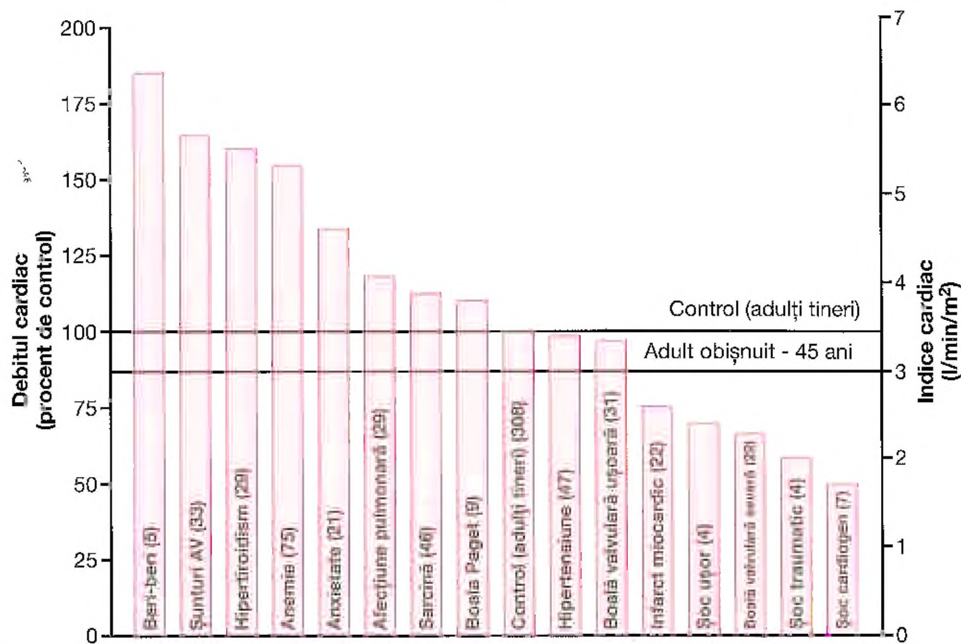


Figura 20-7. Debitul cardiac în diferite stări patologice. Numerele din paranteze indică numărul de pacienţi studiaţi în cazul fiecărei afecţiuni. *(Reprodus după Guyton AC, Jones CE, Coleman TB: Circulatory Physiology: Cardiac Output and its Regulation, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1973.)*

Creşteri şi scăderi patologice ale debitului cardiac

La o persoană sănătoasă, debitul cardiac este surprinzător de constant. Totuşi, numeroase afecţiuni pot determina creşterea sau scăderea debitului cardiac. Unele dintre cele mai importante sunt prezentate în **Figura 20-7**.

Creşterea debitului cardiac cauzată de scăderea rezistenţei periferice

În partea stângă a **Figurii 20-7** sunt prezentate afecţiunile care determină creşterea debitului cardiac peste normal. O caracteristică aparte, comună acestor afecţiuni, este *creşterea debitului cardiac din cauza reducerii cronice a rezistenţei periferice.* În niciuna dintre aceste afecţiuni creşterea debitului cardiac nu este determinată de stimularea excesivă a cordului, situaţie care va fi explicată ulterior. Deocamdată vom analiza afecţiunile care determină reducerea rezistenţei periferice şi, simultan, determină creşterea debitului cardiac peste nivelul normal.

1. *Boala beri-beri.* Această boală este cauzată de deficitul de *tiamină (vitamina B_1)* în dietă. Lipsa acestei vitamine duce la scăderea capacităţii ţesuturilor de a utiliza unele elemente nutritive, astfel încât mecanismele pentru reglarea fluxului sangvin tisular local determină în periferie vasodilataţie compensatorie marcată. Uneori, rezistenţa periferică scade până la jumătate din normal. În consecinţă, nivelul pe termen lung al întoarcerii venoase şi al debitului cardiac creşte deseori până la o valoare dublă faţă de normal.
2. *Fistula arteriovenoasă (şuntul).* Anterior s-a subliniat că de fiecare dată când între o arteră mare şi o venă mare se produce o fistulă (denumită şi *şunt arteriovenos*), cantităţi mari de sânge ajung din arteră direct în venă. Aceasta va scădea marcat rezistenţa periferică şi, simultan, va creşte întoarcerea venoasă şi debitul cardiac.
3. *Hipertiroidismul.* În hipertiroidism, metabolismul ţesuturilor creşte semnificativ. Utilizarea oxigenului este amplificată, iar ţesuturile eliberează produşi vasodilatatori. De aceea, rezistenţa periferică scade marcat, ca urmare a activării reacţiilor locale pentru controlul fluxului sangvin tisular; în consecinţă, întoarcerea venoasă şi debitul cardiac cresc cu 40% până la 80% peste valoarea normală.
4. *Anemia.* În anemie, două efecte periferice reduc semnificativ rezistenţa periferică. Unul dintre acestea este scăderea vâscozităţii sângelui, din cauza scăderii concentraţiei eritrocitelor. Celălalt este reducerea aportului tisular de oxigen, cu apariţia vasodilataţiei locale. În consecinţă, debitul cardiac creşte foarte mult.

Orice alt factor care scade cronic rezistenţa periferică determină, de asemenea, creşterea debitului cardiac dacă presiunea arterială nu scade foarte mult.

Scăderea debitului cardiac

Figura 20-7 prezintă în partea dreaptă câteva afecţiuni caracterizate prin debit cardiac scăzut. Aceste afecţiuni se încadrează în două categorii: (1) afecţiuni care scad marcat eficienţa pompei cardiace şi (2) afecţiuni care scad marcat întoarcerea venoasă.

Scăderea debitului cardiac determinată de factori cardiaci. În afecţiuni cardiace severe, indiferent de cauză, valoarea de pompă este limitată, funcţie care scade sub valoarea ce asigură un flux sangvin tisular adecvat. Unele

exemple în acest sens sunt (1) *obstrucția severă a unei artere coronare, și infarct miocardic consecutiv*, (2) *boala valvulară severă*, (3) *miocardita*, (4) *tamponada cardiacă* și (5) *tulburările metabolismului cardiac*. Efectele unora dintre aceste afecțiuni sunt prezentate în partea dreaptă a **Figurii 20-7**, demonstrând debitul cardiac scăzut care apare în aceste afecțiuni.

Atunci când debitul cardiac scade atât de mult încât țesuturile organismului încep să sufere din cauza deficitului nutrițional, afecțiunea este denumită *șoc cardiogen*. Aceasta este discutată amănunțit în Capitolul 22, în relație cu insuficiența cardiacă.

Scăderea debitului cardiac determinată de factori periferici non-cardiaci – scăderea întoarcerii venoase. Orice factor care interferă cu întoarcerea venoasă poate conduce la scăderea debitului cardiac. Unii dintre acești factori sunt:

1. *Scăderea volumului sangvin circulant*. În mod indiscutabil, cel mai frecvent întâlnit factor periferic non-cardiac care determină scăderea debitului cardiac este reducerea volumului sangvin, cauzată cel mai adesea de hemoragie. Pierderea de sânge determină scăderea umplerii patului vascular până la un nivel atât de redus, încât sângele din vasele periferice nu poate menține presiunile vasculare periferice necesare pentru propulsarea sângelui înapoi către cord.
2. *Dilatația venoasă acută*. Dilatația venoasă acută este întâlnită frecvent atunci când sistemul nervos simpatic este inactivat brusc. De exemplu, leșinul se produce deseori în cazul inactivării bruște a sistemului nervos simpatic, ceea ce determină dilatarea marcată a vaselor periferice de capacitanță, în special a venelor. Aceasta reduce presiunea de umplere a sistemului vascular, deoarece volumul sangvin nu mai poate genera o presiune adecvată în vasele sangvine atone. Drept rezultat, sângele stagnează în vase și nu se întoarce către inimă.
3. *Obstrucția venelor mari*. În situații rare, venele mari care au traiect direct către inimă devin obstrucționate, astfel încât sângele din vasele periferice nu mai poate ajunge înapoi la cord. În consecință, debitul cardiac scade semnificativ.
4. *Scăderea masei tisulare, în special a masei musculare scheletice*. Odată cu îmbătrânirea sau în perioadele prelungite de inactivitate fizică, se înregistrează o reducere a dimensiunii mușchilor scheletici. Ca urmare, scade consumul total de oxigen și fluxul sangvin în mușchi, ceea ce duce la scăderea fluxului sangvin muscular și a debitului cardiac.
5. *Scăderea ratei metabolismului tisular*. Dacă rata metabolismului tisular scade, așa cum se întâmplă în musculatura scheletică după o perioadă lungă de repaus la pat, consumul de oxigen și necesarul de nutrienți scade, determinând reducerea fluxului sangvin tisular și, în final, reducerea debitului cardiac. Alte afecțiuni, precum *hipotiroidismul*, pot de asemenea reduce rata metabolismului și, implicit, fluxul sangvin tisular și debitul cardiac.

Indiferent de cauza care scade debitul cardiac, fie că este vorba de factori periferici sau cardiaci, scăderea debitului sub nivelul necesar unei nutriții adecvate a țesuturilor definește *șocul circulator*. Această condiție poate fi letală în câteva minute până la câteva ore. Șocul circulator este o tulburare cu consecințe clinice majore, discutate detaliat în Capitolul 24.

ANALIZA CANTITATIVĂ RIGUROASĂ A REGLĂRII DEBITULUI CARDIAC

Aspectele abordate până în acest moment legate de reglarea debitului cardiac au fost necesare pentru înțelegerea factorilor care controlează acest parametru în cele mai simple condiții. Totuși, pentru a înțelege reglarea debitului cardiac în situațiile stresante, ca activitatea fizică susținută, insuficiența cardiacă și șocul circulator, în secțiunile următoare va fi prezentată o analiză cantitativă complexă.

Pentru a efectua această analiză cantitativă, trebuie realizată distincția între cei doi factori implicați în reglarea debitului cardiac: (1) capacitatea de pompă a inimii, reprezentată de *curbele debitului cardiac* și (2) factorii periferici care afectează fluxul sangvin de la vene către cord, reprezentați de *curbele întoarcerii venoase*. Aceste curbe pot fi puse împreună într-o manieră cantitativă pentru a demonstra modul în care interacționează unele cu altele pentru a determina debitul cardiac, întoarcerea venoasă și presiunea din atriul drept în același timp.

CURBELE DEBITULUI CARDIAC UTILIZATE PENTRU ANALIZA CANTITATIVĂ

Unele dintre curbele debitului cardiac utilizate pentru caracterizarea din punct de vedere cantitativ a eficacității de pompă a inimii au fost deja prezentate în **Figura 20-5**. Totuși, este necesar un set suplimentar de curbe pentru a

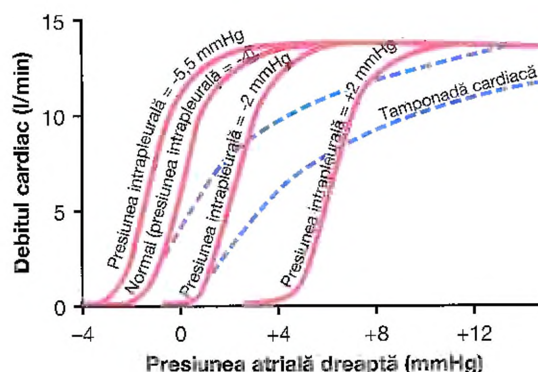


Figura 20-8. Curbele debitului cardiac pentru diferite niveluri de presiune intrapleurală și pentru diferite grade de tamponadă cardiacă. *(Reprodus după Guyton AC, Jones CE, Coleman TB: Circulatory Physiology: Cardiac Output and its Regulation, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1973.)*

ilustra efectul asupra debitului cardiac determinat de modificări ale presiunii externe aplicate asupra inimii, după cum se explică în secțiunea următoare.

Efectul presiunii cardiace externe asupra curbelor debitului cardiac. Figura 20-8 ilustrează efectul modificării presiunii externe cardiace asupra curbei debitului cardiac. Presiunea externă normală este egală cu presiunea intrapleurală normală (presiunea din cutia toracică) și are o valoare de -4 mmHg. Se observă că o creștere a presiunii intrapleurale la -2 mmHg deplasează curba debitului cardiac către dreapta cu aceeași valoare. Această deplasare se produce deoarece pentru umplerea cavităților cardiace cu sânge este necesară o presiune atrială dreaptă suplimentară de 2 mmHg, care să depășească presiunea crescută de la exteriorul inimii. În mod similar, creșterea presiunii intrapleurale până la +2 mmHg determină o creștere peste valoarea normală de -4 mmHg cu 6 mmHg a presiunii din atriul drept, ceea ce conduce la deplasarea întregii curbe a debitului cardiac cu 6 mmHg către dreapta.

Factorii care pot modifica presiunea intrapleurală și astfel pot deplasa curba debitului cardiac sunt următorii:

1. *Variațiile ciclice ale presiunii intrapleurale în timpul respirației*, care sunt de ±2 mmHg atunci când respirația este normală, însă pot ajunge până la ±50 mmHg în timpul respirației dificile.
2. *Respirația împotriva unei presiuni negative*, care deplasează curba către o valoare mai negativă a presiunii din atriul drept (către stânga).
3. *Respirația cu presiune pozitivă*, care deplasează curba către dreapta.
4. *Deschiderea cutiei toracice*, care crește presiunea intrapleurală la 0 mmHg și deplasează curba debitului cardiac către dreapta cu 4 mmHg.
5. *Tamponada cardiacă*, ce reprezintă acumularea unei cantități mari de lichid în cavitatea pericardică, cu creșterea consecutivă a presiunii cardiace externe și deplasarea curbei către dreapta. În Figura 20-8 se observă că tamponada cardiacă deplasează partea superioară a curbelor mai mult către dreapta în comparație cu partea inferioară, deoarece presiunea externă a "tamponadei" crește progresiv pe măsură ce cavitățile cardiace devin tot mai pline odată cu creșterea debitului cardiac.

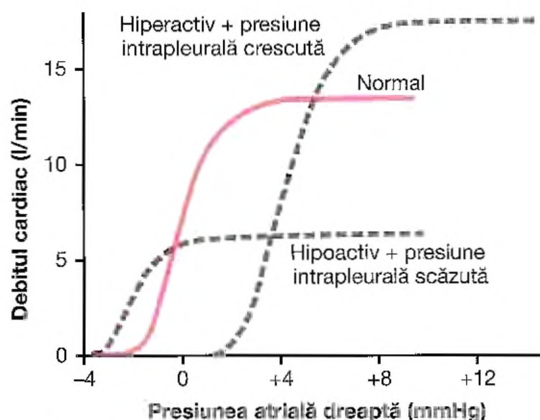


Figura 20-9. Combinația a două tipare principale ale curbelor debitului cardiac, observându-se atât efectul modificării presiunii cardiace externe, cât și al alterării eficacității de pompă a inimii. *(Reprodus după Guyton AC, Jones CE, Coleman TB: Circulatory Physiology: Cardiac Output and its Regulation, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1973.)*

Combinații ale diferitelor tipare ale curbelor debitului cardiac. Figura 20-9 arată că aspectul final al curbei debitului cardiac se poate modifica datorită variațiilor simultane ale (1) presiunii cardiace externe și (2) eficacității de pompă a inimii. De exemplu, combinația dintre un cord hiperactiv și o presiune intrapleurală crescută determină creșterea nivelului maxim al debitului cardiac, consecutiv creșterii capacității de pompă a inimii, dar curba debitului cardiac este deplasată spre dreapta (la o presiune atrială mai mare), deoarece presiunea intrapleurală este crescută. Astfel, cunoscând modul în care variază presiunea externă, precum și capacitatea de pompă a inimii, se poate exprima capacitatea momentană a cordului de a pompa sângele printr-o singură curbă a debitului cardiac.

CURBELE ÎNTOARCERII VENOASE

Înainte de a analiza reglarea cardiacă, trebuie luat în considerare întregul sistem circulator. Pentru a analiza funcția circulației sistemice, se îndepărtează experimental din circulație cordul și plămânii unui animal, aceste elemente fiind înlocuite cu o pompă și un sistem artificial de oxigenare. Ulterior sunt modificați diferiți factori, cum ar fi volumul sangvin, rezistențele vasculare și presiunea venoasă centrală din atriul drept, pentru a determina modul în care circulația sistemică funcționează în diferite stări circulatorii. Prin aceste experimente au fost descoperiți trei factori principali care afectează întoarcerea venoasă către inimă în marea circulație. Aceștia sunt:

1. *Presiunea din atriul drept*, care exercită o forță retrogradă asupra sângelui venos și împiedică curgerea acestuia din vene în atriul drept.
2. Gradul de umplere a circulației sistemice (evaluată prin valoarea *presiunii sistemice medii de umplere*), care forțează deplasarea sângelui din marea circulație spre inimă (această presiune poate fi măsurată la orice nivel al circulației sistemice, atunci când fluxul sangvin este complet oprit – se va discuta despre aceasta ulterior).
3. *Rezistența la fluxul sangvin* între vasele periferice și atriul drept.

Toți acești factori pot fi exprimați cantitativ prin *curba întoarcerii venoase*, după cum se va explica în secțiunile următoare.

Curba întoarcerii venoase normale

La fel cum curba debitului cardiac realizează legătura dintre funcția de pompă a inimii și presiunea din atriul drept, *curba întoarcerii venoase realizează legătura dintre presiunea din*

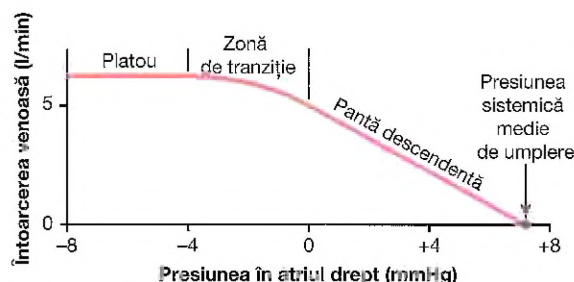


Figura 20-10. *Curba întoarcerii venoase normale.* Platoul este produs de *colapsul* venelor mari la pătrunderea acestora în torace, atunci când presiunea în atriul drept scade sub valoarea presiunii atmosferice. Se observă de asemenea că întoarcerea venoasă devine nulă atunci când presiunea din atriul drept crește până la o valoare egală cu presiunea sistemică medie de umplere.

atriul drept și întoarcerea venoasă – aceasta reprezintă fluxul sangvin venos spre inimă la diferite valori ale presiunii în atriul drept.

Curba din **Figura 20-10** este curba întoarcerii venoase *normale.* Această curbă arată că atunci când capacitatea de pompă a inimii scade și determină creșterea presiunii în atriul drept, forța retrogradă exercitată de presiunea în creștere din atriul drept asupra sângelui venos din circulația sistemică scade întoarcerea venoasă. *Dacă toate reflexele nervoase circulatorii sunt împiedicate să acționeze,* întoarcerea venoasă scade la valoarea zero atunci când presiunea din atriul drept crește până la +7 mmHg. O creștere atât de mică a presiunii în atriul drept produce o scădere drastică a întoarcerii venoase, deoarece orice creștere a presiunii retrograde determină acumularea sângelui în aceste vase în loc să se reîntoarcă spre inimă.

Simultan cu creșterea presiunii în atriul drept și producerea stazei venoase, volumul de sânge pompat de inimă se apropie de zero, din cauza scăderii întoarcerii venoase. Presiunile arterială și venoasă ajung la o valoare de echilibru atunci când fluxul sangvin în circulația sistemică încetează, la o presiune de 7 mmHg, care este prin definiție *presiunea sistemică medie de umplere.*

Platoul curbei întoarcerii venoase la presiuni atriale negative – cauzat de colapsul venelor mari. Atunci când presiunea din atriul drept scade *sub* zero – adică sub valoarea presiunii atmosferice – creșterea întoarcerii venoase încetează, iar atunci când presiunea din atriul drept a scăzut la -2 mmHg, întoarcerea venoasă atinge un platou. Valoarea rămâne în platou chiar dacă presiunea din atriul drept scade la -20 mmHg, -50 mmHg sau chiar mai mult. Platoul este determinat de *colapsul venelor* care intră în torace. Presiunea negativă din atriul drept determină prin efect de aspirație colabarea pereților venelor care pătrund în torace, ceea ce împiedică curgerea sângelui din venele periferice. În consecință, nici presiunile negative foarte mari din atriul drept nu pot determina creșterea întoarcerii venoase peste ceea ce există la o presiune arterială normală de 0 mmHg.

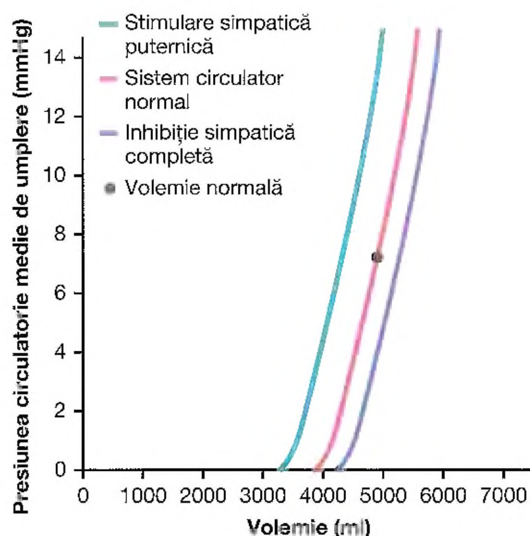


Figura 20-11. Efectul modificării volemiei asupra *presiunii medii de umplere din circulație* ("curbele volum-presiune" pentru întregul sistem circulator). Aceste curbe ilustrează și efectele stimulării simpatice intense și pe cele ale inhibiției simpatice totale.

Presiunea circulatorie medie de umplere, presiunea sistemică medie de umplere și efectul acestora asupra întoarcerii venoase

Întreruperea activității de pompă a inimii prin șocuri electrice care induc fibrilație ventriculară sau prin alte modalități determină în câteva secunde oprirea fluxului sangvin la nivelul întregii circulații. Fără flux sangvin, presiunile din arborele circulator devin egale. Acest echilibru al presiunii este denumit *presiune circulatorie medie de umplere.*

Efectul volumului sangvin asupra presiunii circulatorii medii de umplere. Cu cât este mai mare volumul sangvin circulant, cu atât este mai mare presiunea circulatorie medie de umplere, deoarece volumul crescut de sânge destinde pereții vaselor. *Curba* de culoare *roșie* din **Figura 20-11** prezintă efectul normal al diferitelor valori ale volemiei asupra presiunii circulatorii medii de umplere. Se observă că la un volum sangvin de 4000 de mililitri, presiunea circulatorie de umplere este aproape de zero, deoarece este vorba despre volumul circulator atunci când pereții nu sunt destinși, în timp ce la un volum de 5000 de mililitri, presiunea de umplere are valoarea de 7 mmHg. Similar, la volume mai mari, presiunea circulatorie medie de umplere crește aproape liniar.

Stimularea nervoasă simpatică determină creșterea presiunii circulatorii medii de umplere. *Curba* de culoare *verde* și cea de culoare *albastră* din **Figura 20-11** indică efectele stimulării simpatice crescute și, respectiv, scăzute asupra presiunii circulatorii medii de umplere. Stimularea simpatică intensă contractă toate vasele sangvine sistemice, vasele pulmonare mari, chiar și cavitățile cardiace. De aceea, capacitatea sistemului circulator se reduce, astfel încât la fiecare nivel al volumului sangvin, presiunea

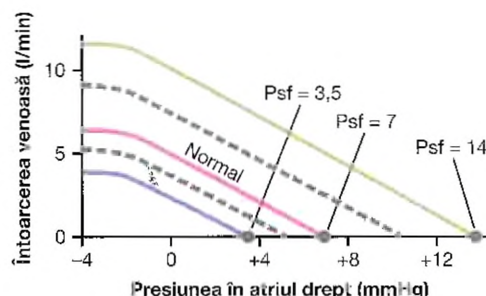


Figura 20-12. Curbele întoarcerii venoase, fiind prezentată curba normală atunci când presiunea sistemică medie de umplere (*Psf*) este de 7 mmHg; se observă efectul produs de modificarea Psf atât la valoarea de 3,5, cât și la cea de 14 mmHg. *(Reprodus după Guyton AC, Jones CE, Coleman TB: Circulatory Physiology: Cardiac Output and its Regulation, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1973.)*

circulatorie medie de umplere crește. La un volum sangvin normal, stimularea simpatică maximă crește presiunea circulatorie de umplere de la 7 mmHg până la o valoare de 2,5 ori mai mare, deci până la 17 mmHg.

În schimb, inhibiția sistemului nervos simpatic relaxează atât vasele sangvine, cât și cordul, și reduce presiunea circulatorie de umplere de la valoarea normală de 7 mmHg până la 4 mmHg. Aspectul abrupt al curbelor din **Figura 20-11** este specific, însemnând că inclusiv cele mai mici modificări ale volumului sangvin sau ale capacității sistemului circulator, determinate de diferitele niveluri ale activității simpatice, pot avea efecte importante asupra presiunii circulatorii de umplere.

Presiunea sistemică medie de umplere și relația acesteia cu presiunea circulatorie de umplere. *Presiunea sistemică medie de umplere (Psf)* este ușor diferită de presiunea circulatorie medie de umplere. Este presiunea măsurată la orice nivel al *circulației sistemice*, după întreruperea fluxului sangvin prin pensarea vaselor mari la nivelul inimii, astfel încât presiunile din circulația sistemică să poată fi măsurate independent de presiunile din circulația pulmonară. Cu toate că este aproape imposibil de măsurat la animalul viu, *presiunea sistemică medie de umplere este totuși aproape întotdeauna egală cu presiunea circulatorie medie de umplere*, deoarece circulația pulmonară are o capacitate mai mică decât a opta parte a capacității circulației sistemice și are doar a zecea parte din volumul sangvin.

Efectul modificărilor presiunii sistemice medii de umplere asupra curbei întoarcerii venoase. **Figura 20-12** prezintă efectele asupra întoarcerii venoase determinate de creșterea sau scăderea presiunii sistemice medii de umplere (Psf). Se observă că presiunea sistemică medie de umplere are o valoare de 7 mmHg. În cazul curbei din partea superioară a figurii, presiunea sistemică medie de umplere a crescut la 14 mmHg, iar în cazul curbei din partea inferioară, a scăzut la 3,5 mmHg. Curbele demonstrează că odată cu creșterea presiunii sistemice medii de umplere (cu alte cuvinte, cu cât sistemul circulator conține un volum mai mare de sânge), curba întoarcerii venoase este mai deplasată *spre superior* și *către dreapta*. Invers, cu cât scade presiunea sistemică medie de umplere, cu atât mai mult curba se deplasează *spre inferior* și *către stânga*.

Altfel spus, cu cât volumul sangvin din circulația sistemică este mai mare, cu atât sângele ajunge mai ușor la inimă. Dacă acest volum scade, este mai dificilă întoarcerea sângelui spre inimă.

Atunci când "gradientul de presiune al întoarcerii venoase" este nul, nu există întoarcere venoasă. Atunci când presiunea în atriul drept crește până la o valoare egală cu presiunea sistemică medie de umplere, nu există nicio diferență de presiune între vasele periferice și atriul drept. În consecință, nu se poate menține fluxul sangvin din vasele periferice spre atriu. Când presiunea din atriul drept scade progresiv și devine mai mică decât presiunea sistemică medie de umplere, fluxul sangvin spre inimă crește proporțional, fapt evidențiat de oricare dintre curbele întoarcerii venoase din **Figura 20-12**. Așadar, *cu cât este mai mare diferența dintre presiunea sistemică medie de umplere și presiunea din atriul drept, întoarcerea venoasă devine mai mare.* Din acest motiv, diferența dintre aceste două presiuni este denumită *gradientul de presiune pentru întoarcerea venoasă*.

Rezistența la întoarcerea venoasă

La fel ca și în cazul presiunii sistemice medii de umplere, ce reprezintă presiunea care propulsează sângele venos de la periferie spre inimă, există o rezistență la curgerea acestui sânge venos, numită *rezistența la întoarcerea venoasă*. Cea mai mare parte a acestei rezistențe se manifestă la nivelul venelor, deși apare și în arteriole și în arterele mici.

De ce rezistența venoasă are o pondere atât de mare în determinarea rezistenței la întoarcerea venoasă? Răspunsul este legat de faptul că atunci când rezistența în vene crește, sângele începe să stagneze, în special în vene. Cu toate acestea, presiunea venoasă crește extrem de puțin, deoarece venele au distensibilitate mare. De aceea, această creștere a presiunii venoase nu este foarte eficientă pentru învingerea rezistenței, iar fluxul sangvin spre atriul drept scade semnificativ. În schimb, atunci când rezistența arteriolară și a arterelor mici crește, sângele se acumulează în artere, care au o capacitanță de numai 1/30 din cea a venelor. În consecință, chiar și cea mai mică acumulare de sânge în artere crește foarte mult presiunea – de 30 de ori mai mult decât în vene – iar această presiune ridicată depășește rezistența crescută. În termeni matematici, aproximativ două treimi din așa-numita "rezistență la întoarcerea venoasă" sunt determinate de rezistența venoasă, și o treime, de rezistența arteriolelor și a arterelor mici.

Întoarcerea venoasă poate fi calculată cu ajutorul următoarei formule:

$$VR = \frac{Psf - PRA}{RVR}$$

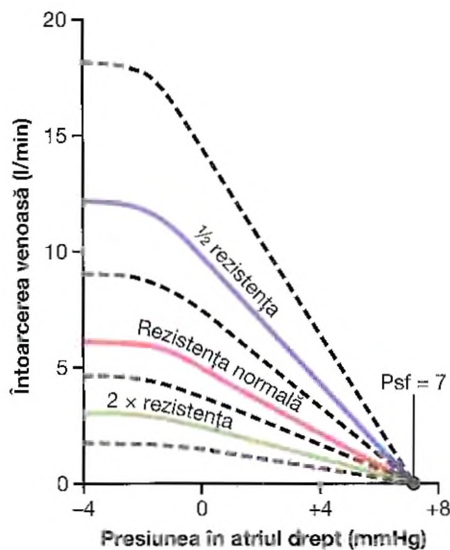


Figura 20-13. Curbele întoarcerii venoase care ilustrează modificarea rezistenței la întoarcerea venoasă. Psf, presiunea sistemică medie de umplere. *(Reprodus după Guyton AC, Jones CE, Coleman TB: Circulatory Physiology: Cardiac Output and its Regulation, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1973.)*

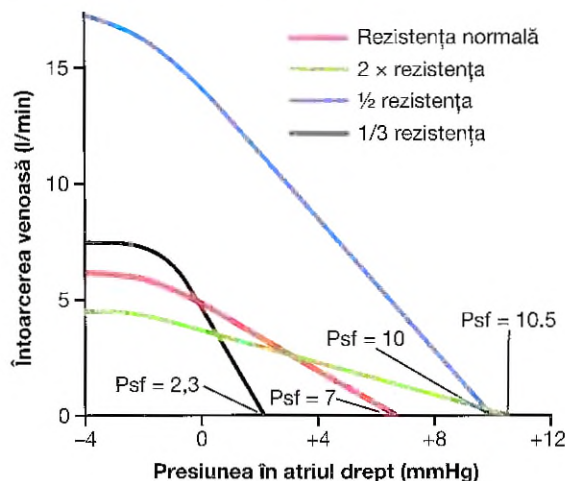


Figura 20-14. Combinații ale principalelor tipare ale curbelor întoarcerii venoase, observându-se efectele variațiilor simultane ale presiunii sistemice medii de umplere (*Psf*) și ale rezistenței la întoarcerea venoasă. *(Reprodus după Guyton AC, Jones CE, Coleman TB: Circulatory Physiology: Cardiac Output and its Regulation, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1973.)*

Unde *VR* este întoarcerea venoasă (venous return), *Psf* este presiunea sistemică medie de umplere (mean systemic filling pressure), *PRA* este presiunea în atriul drept (right atrial pressure), iar *RVR* este rezistența la întoarcerea venoasă (resistance to venous return). La un adult sănătos, valorile acestor parametri sunt următoarele: întoarcerea venoasă este 5 l/min, presiunea sistemică medie de umplere este 7 mmHg, presiunea în atriul drept este egală cu 0 mmHg, iar rezistența la întoarcerea venoasă este egală cu 1,4 mmHg la un litru de sânge circulant.

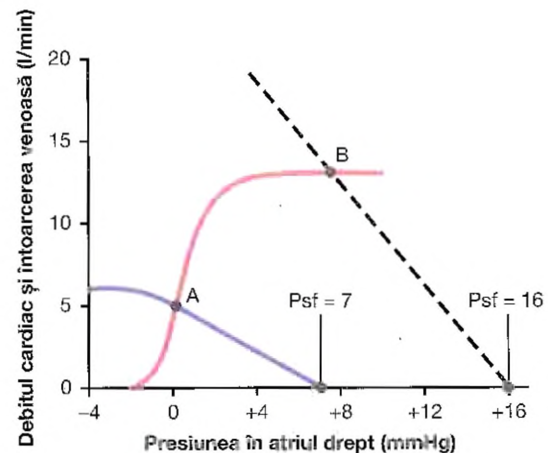


Figura 20-15. Cele două curbe continue reprezintă o analiză a debitului cardiac și a presiunii în atriul drept atunci când curba debitului cardiac (*linia roșie*) și curba întoarcerii venoase (*linia albastră*) sunt normale. Transfuzia de sânge egală cu 20% din volumul sangvin face ca aspectul curbei întoarcerii venoase să devină cel reprezentat de linia întreruptă; ca urmare, debitul cardiac și presiunea în atriul drept se modifică de la punctul *A* spre punctul *B*. Psf, presiune sistemică medie de umplere.

Efectul rezistenței la întoarcerea venoasă asupra curbei întoarcerii venoase. **Figura 20-13** ilustrează efectul diferitelor niveluri de rezistență ale întoarcerii venoase asupra curbei întoarcerii venoase. Se observă că o *scădere* a rezistenței la jumătate față de normal permite unei cantități duble de sânge să ajungă la inimă, și determină astfel *rotirea ascendentă a curbei* astfel încât panta acesteia să devină de două ori mai mare. Invers, *creșterea* rezistenței la o valoare dublă față de normal *rotește curba descendent*, noua pantă fiind egală cu jumătate din panta corespunzătoare situației normale.

Se constată că atunci când presiunea în atriul drept crește până la nivelul presiunii sistemice de umplere, întoarcerea venoasă devine nulă, indiferent de valoarea rezistenței la întoarcerea venoasă, deoarece nu există niciun gradient de presiune care să propulseze sângele. De aceea, *cel mai înalt nivel până la care poate crește presiunea în atriul drept*, indiferent de gradul afectării cardiace, este egal cu presiunea sistemică medie de umplere.

Combinații ale tiparelor curbelor întoarcerii venoase. **Figura 20-14** prezintă efectele asupra curbei întoarcerii venoase determinate de modificări simultane ale presiunii sistemice medii de umplere (Psf) și ale rezistenței la întoarcerea venoasă, ilustrând faptul că ambii factori pot acționa simultan.

ANALIZA DEBITULUI CARDIAC ȘI A PRESIUNII ÎN ATRIUL DREPT UTILIZÂND SIMULTAN CURBELE DEBITULUI CARDIAC ȘI ALE ÎNTOARCERII VENOASE

În sistemul circulator normal, cordul și circulația sistemică trebuie să funcționeze împreună. Aceasta înseamnă că (1) întoarcerea venoasă din circulația sistemică trebuie să fie

egală cu debitul cardiac și că (2) presiunea în atriul drept este aceeași atât pentru cord, cât și pentru circulația sistemică.

Ca urmare, debitul cardiac și presiunea pot fi determinate astfel: (1) fie se determină capacitatea momentană de pompă a inimii și transpunerea acesteia sub forma curbei debitului cardiac; (2) fie se determină starea momentană a fluxului dinspre circulația sistemică spre inimă și transpunerea acesteia sub forma curbei întoarcerii venoase; și (3) fie se stabilește o relație între cele două curbe, așa cum este reprezentat în **Figura 20-15**.

Cele două curbe din figură reprezintă *curba debitului cardiac normal* (linia roșie) și *curba întoarcerii venoase normale* (linia albastră). Există un singur punct pe grafic, punctul A, în care întoarcerea venoasă este egală cu debitul cardiac și în care presiunea în atriul drept este aceeași la nivelul inimii și în circulația sistemică. De aceea, în cazul circulației normale, presiunea din atriul drept, debitul cardiac și întoarcerea venoasă sunt toate descrise de punctul A, denumit *punct de echilibru*, căruia îi corespunde o valoare a debitului cardiac de 5 l/min și o presiune în atriul drept de 0 mmHg.

Efectul creșterii volumului sangvin asupra debitului cardiac. Creșterea bruscă a volumului sangvin cu 20% determină creșterea debitului cardiac de 2,5-3 ori față de normal. Analiza acestui efect este prezentată în **Figura 20-15**. După transfuzia unei cantități suplimentare de sânge, creșterea volumului sangvin circulant determină creșterea presiunii sistemice medii de umplere (Psf) la 16 mmHg, ceea ce duce la deplasarea curbei întoarcerii venoase spre dreapta. În același timp, volumul sangvin crescut destinde vasele sangvine, reducând rezistența la întoarcerea venoasă, ceea ce rotește ascendent curba întoarcerii venoase. Ca rezultat al acestor două efecte, curba întoarcerii venoase din **Figura 20-15** se deplasează spre dreapta. Această nouă curbă este echivalentă în punctul B cu curba debitului cardiac, ceea ce arată că atât debitul cardiac, cât și întoarcerea venoasă cresc de 2,5-3 ori, iar presiunea în atriul drept crește până la +8 mmHg.

Efectele compensatorii suplimentare inițiate ca răspuns la creșterea volumului sangvin. Creșterea semnificativă a debitului cardiac determinată de creșterea volemiei se menține doar câteva minute, din cauza intervenției imediate a mai multor efecte compensatorii:

1. Debitul cardiac crescut determină *creșterea presiunii în capilare*, ceea ce face ca lichidul să transsudeze din capilare în țesuturi, volumul sangvin fiind astfel readus la normal.
2. Presiunea crescută în vene determină distensia gradată a acestora prin mecanismul denumit *relaxare la stres*, cu destinderea predominantă a rezervoarelor de sânge venos, cum sunt ficatul și splina, ceea ce *reduce Psf*.
3. Fluxul sangvin excesiv în țesuturile periferice determină creșterea prin autoreglare a *rezistenței la întoarcerea venoasă*.

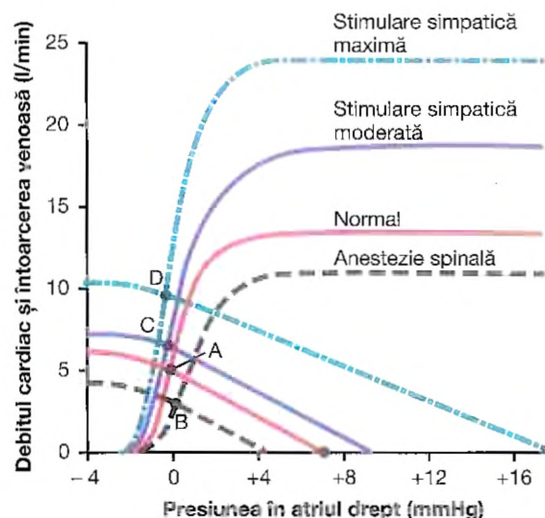


Figura 20-16. Analiza efectului asupra debitului cardiac a (1) stimulării simpatice moderate (de la punctul *A* la punctul *C*), a (2) stimulării simpatice maximale (punctul *D*) și a (3) inhibiției simpatice produsă prin anestezie spinală totală (punctul *B*). *(Reprodus după Guyton AC, Jones CE, Coleman TB: Circulatory Physiology: Cardiac Output and its Regulation, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1973.)*

Acești factori determină revenirea la normal a presiunii sistemice medii de umplere și constricția vaselor de rezistență din circulația sistemică. Ca urmare, timp de 10-40 de minute, debitul cardiac revine treptat aproape de normal.

Efectul stimulării simpatice asupra debitului cardiac. Stimularea simpatică afectează atât cordul, cât și circulația sistemică: (1) *stimulează funcția de pompă a inimii*, iar (2) în circulația sistemică *crește Psf* datorită constricției vaselor periferice – în special a venelor – și *crește rezistența la întoarcerea venoasă.*

În **Figura 20-16** sunt prezentate curbele *normale* pentru debitul cardiac și întoarcerea venoasă; acestea sunt echivalente în punctul A, ce reprezintă o întoarcere venoasă normală și un debit cardiac normal de 5 l/min, la o presiune în atriul drept de 0 mmHg. Se observă că stimularea simpatică maximală (curbele de culoare verde) determină creșterea Psf la 17 mmHg (ilustrată de punctul în care curba întoarcerii venoase ajunge la zero). Stimularea simpatică determină de asemenea creșterea funcției de pompă a inimii cu aproape 100%. Ca rezultat, debitul cardiac crește de la valoarea normală corespunzătoare punctului A de echilibru, până la o valoare dublă, corespunzătoare punctului D de echilibru – și cu toate acestea *presiunea în atriul drept se modifică nesemnificativ.* Astfel, diferite grade ale stimulării simpatice pot crește progresiv debitul cardiac până la o valoare dublă *pentru perioade scurte de timp*, până când apar alte efecte compensatorii în câteva secunde sau minute pentru a readuce debitul cardiac la normal.

Efectul inhibiției simpatice asupra debitului cardiac. Efectele sistemului nervos simpatic pot fi blocate prin *anestezie spinală totală* sau prin utilizarea unui medicament,

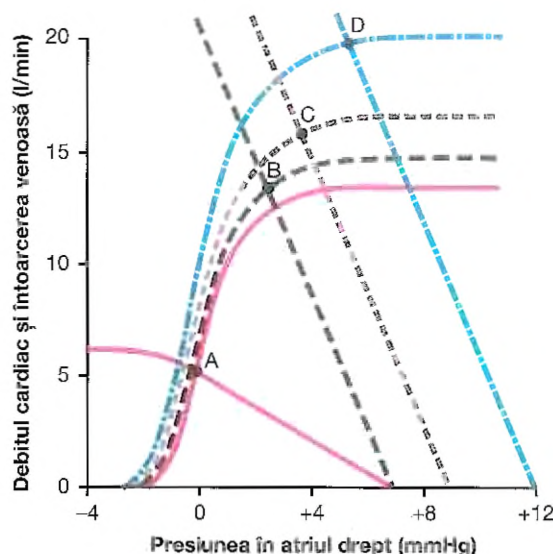


Figura 20-17. Analiza modificărilor succesive ale debitului cardiac și ale presiunii în atriul drept la om, după permeabilizarea bruscă a unei fistule arteriovenoase (AV) largi. Etapele analizei, așa cum sunt ilustrate de punctele de echilibru, sunt *A*, condiții normale; *B*, imediat după deschiderea fistulei AV; *C*, la 1 minut după activarea reflexelor simpatice; și *D*, după mai multe săptămâni, timp în care volumul sangvin a crescut, iar cordul a început să se hipertrofieze. *(Reprodus după Guyton AC, Jones CE, Coleman TB: Circulatory Physiology: Cardiac Output and its Regulation, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1973.)*

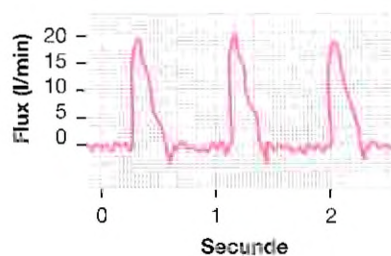


Figura 20-18. Fluxul sangvin pulsatil la baza aortei, înregistrat cu ajutorul unui fluxmetru electromagnetic.

cum ar fi *hexametoniu*, care blochează transmiterea impulsurilor nervoase prin ganglionii autonomi. Curbele din partea inferioară a **Figurii 20-16** indică efectul inhibiției simpatice determinată de anestezia spinală totală, demonstrând că (1) *Psf scade la 4 mmHg* și (2) *funcția de pompă a inimii scade până la 80% din valoarea normală.* Debitul cardiac scade de la punctul A la punctul B, ceea ce corespunde unei scăderi de până la 60% din normal.

Efectele deschiderii unei fistule arteriovenoase mari. **Figura 20-17** prezintă diferite etape ale modificărilor circulatorii care se produc după formarea unei fistule arteriovenoase mari, deci după realizarea unei comunicări între o arteră și o venă mare.

1. Cele două curbe de culoare roșie care se intersectează în punctul A ilustrează situația normală.
2. Curbele care se intersectează în punctul B indică statusul circulator *imediat după formarea fistulei de dimensiuni mari.* Principalele efecte sunt (1) rotația ascendentă bruscă și abruptă a curbei întoarcerii venoase, din cauza *scăderii rezistenței la întoarcerea venoasă* atunci când sângele curge aproape fără niciun obstacol din arterele mari direct în sistemul venos, ocolind în cea mai mare parte elementele de rezistență ale circulației periferice și (2) *creșterea ușoară a nivelului curbei debitului cardiac,* deoarece formarea fistulei reduce rezistența periferică și scade brusc presiunea arterială, astfel încât inima pompează sângele cu mai multă ușurință. Rezultatul net, descris de punctul B, este *creșterea debitului cardiac de la 5 l/min până la 13 l/min și creșterea presiunii în atriul drept până la +3 mmHg.*
3. Punctul C reprezintă efectele apărute după un minut, când reflexele nervoase simpatice au restabilit valoarea normală a presiunii arteriale și au determinat alte două efecte: (1) creșterea Psf (ca rezultat al constricției tuturor venelor și arterelor) de la 7 la 9 mmHg, cu deplasarea simultană a curbei întoarcerii venoase cu 2 mmHg spre dreapta și (2) ascensionarea suplimentară a curbei debitului cardiac din cauza stimulării simpatice a inimii. Debitul cardiac crește astfel la 16 l/min, iar presiunea în atriul drept la 4 mmHg.
4. Punctul D indică efectul apărut după mai multe săptămâni. În acest interval de timp, volumul sangvin a crescut, deoarece scăderea ușoară a presiunii arteriale și stimularea simpatică au determinat reducerea tranzitorie a debitului urinar, cu retenție hidro-salină. Psf a crescut la +12 mmHg, cu deplasarea curbei întoarcerii venoase spre dreapta cu încă 3 mmHg. De asemenea, prelungirea supraîncărcării de sarcină a cordului a determinat hipertrofia ușoară a miocardului, cu ascensionarea suplimentară a curbei debitului cardiac. De aceea, punctului D îi corespunde un debit cardiac de 20 l/min și o presiune în atriul drept de 6 mmHg.

Alte analize ale reglării debitului cardiac. În Capitolul 21 este analizată reglarea debitului cardiac în timpul activității fizice, iar Capitolul 22 analizează modul de reglare a debitului cardiac în diferite stadii ale insuficienței cardiace congestive.

METODE PENTRU MĂSURAREA DEBITULUI CARDIAC

În experimentele efectuate la animale, prin introducerea unor canule la nivelul aortei, arterei pulmonare sau venelor mari care ajung la cord, se poate măsura debitul cardiac utilizând orice tip de fluxmetru. De asemenea, la nivelul aortei sau arterei pulmonare poate fi plasat un fluxmetru electromagnetic sau cu ultrasunete.

La om, cu rare excepții, debitul cardiac se măsoară prin metode indirecte care nu necesită intervenție chirurgicală. Două dintre metodele utilizate frecvent sunt *metoda Fick* și *metoda diluției.*

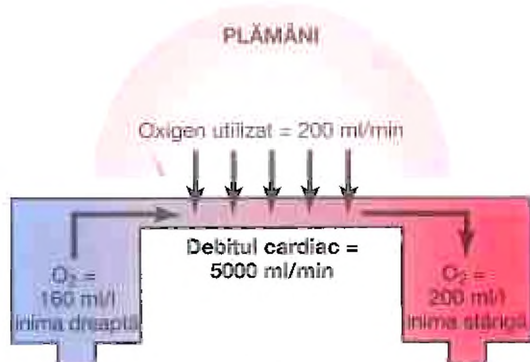


Figura 20-19. Principiul lui Fick pentru determinarea debitului cardiac.

Debitul cardiac poate fi estimat și prin *ecocardiografie*, o metodă care utilizează ultrasunetele provenite de la un transductor plasat pe peretele toracic sau introdus în esofagul pacientului pentru a măsura dimensiunile cavităților cardiace, precum și velocitatea fluxului sangvin din ventriculul stâng în aortă. Volumul-bătaie se calculează în funcție de velocitatea fluxului sangvin în aortă și de suprafața secțiunii transversale a aortei, dată de diametrul măsurat prin ultrasonografie. Debitul cardiac se calculează ulterior înmulțind volumul-bătaie cu frecvența cardiacă.

DEBITUL CARDIAC PULSATIL MĂSURAT CU AJUTORUL UNUI FLUXMETRU ELECTROMAGNETIC SAU CU ULTRASUNETE

Figura 20-18 prezintă o înregistrare la câine a fluxului sangvin la baza aortei prin utilizarea unui fluxmetru electromagnetic. Se observă că fluxul sangvin crește rapid în timpul sistolei până la o valoare maximă, iar apoi, către finalul sistolei, se inversează pentru o fracțiune de secundă. Această inversare a fluxului determină închiderea valvei aortice și revenirea fluxului la valoarea zero.

MĂSURAREA DEBITULUI CARDIAC PRIN METODA FICK

Principiul lui Fick este explicat în **Figura 20-19**. Se observă că în fiecare minut la nivel pulmonar se absorb în sânge 200 mililitri de oxigen. Se evidențiază de asemenea faptul că sângele care intră în inima dreaptă are o concentrație a oxigenului de 160 mililitri per litru de sânge, în timp ce sângele care părăsește inima stângă are o concentrație a oxigenului de 200 mililitri per litru de sânge. Din aceste date se poate calcula faptul că din fiecare litru de sânge care traversează plămânii se absoarb 40 mililitri de oxigen.

Datorită faptului că întreaga cantitate de oxigen absorbită în sânge în plămâni în fiecare minut este de 200 mililitri, împărțind 200 la 40 se obține un total de 5 unități la 1 litru de sânge care trebuie să parcurgă circulația pulmonară în fiecare minut pentru a absorbi această cantitate de oxigen. De aceea, cantitatea de sânge care traversează plămânii în

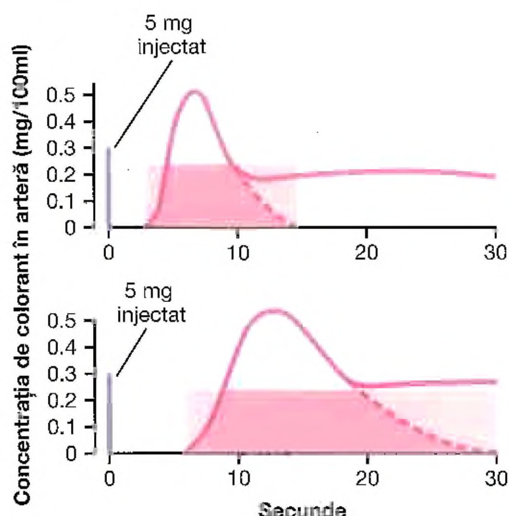


Figura 20-20. Curbele extrapolate ale concentrației colorantului utilizate pentru a calcula două debite cardiace separate prin metoda diluției. (Ariile rectangulare reprezintă concentrațiile medii ale colorantului calculate în sângele arterial, corespunzătoare duratelor respective ale curbelor extrapolate.)

fiecare minut este de 5 litri, aceasta măsurând tot debitul cardiac. Astfel, debitul cardiac poate fi calculat cu ajutorul formulei următoare:

$$\text{Debit cardiac (l/min)} = \frac{[O_2 \text{ absorbit pe minut în plămâni (ml/min)}]}{[\text{Diferența arteriovenoasă pt. oxigen (ml/l de sânge)}]}$$

Atunci când metoda Fick pentru măsurarea debitului cardiac este aplicată la om, *sângele venos mixt* este prelevat cu un cateter introdus prin vena brahială la nivelul antebrațului, apoi prin vena subclavie, în atriul drept și, în final, în ventriculul drept și în artera pulmonară. *Sângele arterial sistemic* poate fi obținut din orice arteră a circulației sistemice. *Rata absorbției oxigenului* la nivel pulmonar se măsoară prin rata dispariției oxigenului din aerul respirat, utilizând orice tip de oximetru.

METODA DILUȚIEI UNUI INDICATOR PENTRU MĂSURAREA DEBITULUI CARDIAC

Pentru a măsura debitul cardiac prin "metoda diluției indicatorului", se injectează o cantitate mică de indicator, ca de exemplu un colorant, într-o venă sistemică mare sau, preferabil, în atriul drept. Colorantul străbate rapid inima dreaptă, apoi traversează vasele sangvine pulmonare, inima stângă și în cele din urmă ajunge în circulația arterială sistemică. Concentrația colorantului se înregistrează pe măsură ce acesta parcurge una dintre arterele periferice, obținându-se o curbă ca cea prezentată în **Figura 20-20**. În fiecare dintre aceste exemple, la momentul zero s-au injectat 5 miligrame de colorant Cardio-Green. În imaginea din partea superioară a figurii, colorantul a ajuns în arborele arterial după 3 secunde de la injectare, după care concentrația arterială a acestuia crește foarte rapid până la valoarea

maximă în 6-7 secunde. Ulterior, concentrația scade rapid, însă înainte de a ajunge la zero, o parte din colorant a parcurs complet unele vase periferice și a revenit la cord pentru a doua oară. În consecință, concentrația arterială a colorantului începe din nou să crească. Pentru efectuarea calculului este necesar să se *extrapoleze* panta descendentă a curbei până la zero, așa cum se observă pe porțiunea întreruptă a fiecărei curbe. În acest fel, *curba extrapolată timp-concentrație* a colorantului în circulația arterială sistemică, în absența recirculației, se poate măsura în prima porțiune și se poate estima cu o acuratețe rezonabilă în ultima porțiune.

După determinarea curbei extrapolate timp-concentrație, se poate calcula concentrația medie a colorantului în sângele arterial pe durata corespunzătoare curbei. De exemplu, în **Figura 20-20**, acest calcul s-a realizat prin măsurarea ariei de sub curbă - atât porțiunea obținută direct, cât și cea extrapolată - iar apoi s-a calculat concentrația medie a colorantului pe durata curbei; dreptunghiul hașurat suprapus peste curba din partea superioară a figurii indică faptul că se obține o concentrație medie a colorantului de 0,25 mg/dl, iar durata corespunzătoare acestei valori medii este de 12 secunde. La începutul experimentului s-a injectat o cantitate de 5 mg de colorant. Pentru ca sângele să transporte doar 0,25 mg colorant în fiecare 100 ml, el trebuie să transporte întreaga cantitate de 5 miligrame de colorant prin inimă și plămâni în 12 secunde. Deci este nevoie de aproximativ 20 de unități de 100 ml sânge care să transporte colorantul prin inimă în 12 secunde, ceea ce este echivalent cu un debit cardiac de 2 litri în 12 secunde sau 10 litri/min. Cititorul poate calcula debitul cardiac corespunzător curbei *extrapolate* din partea inferioară a **Figurii 20-20**. Pe scurt, debitul cardiac poate fi determinat utilizând următoarea formulă:

$$\text{Debitul cardiac (ml/min)} = \frac{[\text{Miligrame colorant injectat} \times 60]}{\left(\begin{array}{c}\text{Concentrația medie a colorantului}\\ \text{în fiecare mililitru de sânge}\\ \text{pe toată durata curbei}\end{array}\right) \times \left(\begin{array}{c}\text{Durata}\\ \text{curbei}\\ \text{în secunde}\end{array}\right)}$$

Bibliografie

Guyton AC: Determination of cardiac output by equating venous return curves with cardiac response curves. Physiol Rev 35:123, 1955.

Guyton AC: The relationship of cardiac output and arterial pressure control. Circulation 64:1079, 1981.

Guyton AC, Jones CE, Coleman TG: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation. Philadelphia: WB Saunders, 1973.

Hall JE: Integration and regulation of cardiovascular function. Am J Physiol 277:S174, 1999.

Hall JE: The pioneering use of systems analysis to study cardiac output regulation. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 287:R1009, 2004.

Hollenberg SM: Hemodynamic monitoring. Chest 143:1480, 2013.

Klein I, Danzi S: Thyroid disease and the heart. Circulation 116:1725, 2007.

Koch WJ, Lefkowitz RJ, Rockman HA: Functional consequences of altering myocardial adrenergic receptor signaling. Annu Rev Physiol 62:237, 2000.

Lymperopoulos A, Rengo G, Koch WJ: Adrenergic nervous system in heart failure: pathophysiology and therapy. Circ Res 113:739, 2013.

Rothe CF: Reflex control of veins and vascular capacitance. Physiol Rev 63:1281, 1983.

Rothe CF: Mean circulatory filling pressure: its meaning and measurement. J Appl Physiol 74:499, 1993.

Sarnoff SJ, Berglund E: Ventricular function. 1. Starling's law of the heart, studied by means of simultaneous right and left ventricular function curves in the dog. Circulation 9:706, 1953.

Uemura K, Sugimachi M, Kawada T, et al: A novel framework of circulatory equilibrium. Am J Physiol Heart Circ Physiol 286:H2376, 2004.

Vatner SF, Braunwald E: Cardiovascular control mechanisms in the conscious state. N Engl J Med 293:970, 1975.



Fluxul sangvin muscular și debitul cardiac în timpul activității fizice; circulația coronariană și boala cardiacă ischemică

În acest capitol va fi abordat (1) fluxul sangvin către mușchii scheletici și (2) fluxul sangvin coronarian. Reglarea fiecăruia dintre acestea se realizează în principal prin controlul local al rezistenței vasculare, ca răspuns la necesitățile metabolice ale țesutului muscular.

De asemenea, sunt discutate și aspecte conexe precum (1) reglarea debitului cardiac în timpul activității fizice, (2) caracteristicile sindroamelor coronariene și (3) durerea din angina pectorală.

REGLAREA FLUXULUI SANGVIN DE LA NIVELUL MUȘCHILOR SCHELETICI ÎN REPAUS ȘI ÎN TIMPUL ACTIVITĂȚII FIZICE

Activitatea fizică extrem de intensă este una dintre situațiile cele mai solicitante pentru sistemul circulator. Aceasta se explică prin faptul că masa musculară scheletică reprezintă un procent foarte mare din masa totală a corpului și necesită cantități crescute de sânge. Astfel, la persoanele neantrenate, debitul cardiac poate crește de patru până la cinci ori în comparație cu valoarea de repaus, iar la atleții bine antrenați, de șase până la șapte ori, cu scopul satisfacerii necesităților metabolice ale musculaturii utilizate.

RATA FLUXULUI SANGVIN ÎN MUȘCHI

În repaus, fluxul sangvin la nivelul mușchilor scheletici este în medie între 3 și 4 ml/min/100 g țesut muscular. În timpul activității fizice foarte intense, la un atlet bine antrenat, poate crește de 25-50 ori, ajungând până la 100-200 ml/min/100 g țesut muscular. Au fost raportate valori maxime ale fluxului sangvin de până la 400 ml/min/100 g țesut muscular la atleții care efectuează antrenamente de rezistență.

Fluxul sangvin în timpul contracțiilor musculare. **Figura 21-1** ilustrează o înregistrare a variațiilor fluxului sangvin efectuată în timpul activității musculare ritmice susținute la nivelul mușchilor gambei unui subiect uman. Se observă că fluxul crește și diminuă cu fiecare contracție musculară. După încetarea contracțiilor, fluxul sangvin rămâne extrem de crescut timp de câteva secunde, însă revine la normal pe parcursul următoarelor câteva minute.

Cauza scăderii fluxului sangvin în timpul contracției musculare este reprezentată de compresia vaselor sangvine de către masa musculară contractată. În timpul contracției tetanice intense, care realizează compresia susținută a vaselor sangvine, fluxul sangvin poate fi întrerupt aproape complet, însă acest efect determină scăderea rapidă a forței de contracție.

Creșterea fluxului sangvin în capilarele musculare în timpul activității fizice. În repaus, fluxul la nivelul unor capilare musculare este redus sau absent. Însă, în perioadele de activitate fizică, toate capilarele se deschid. Deschiderea capilarelor latente are ca efect diminuarea distanței care trebuie parcursă prin difuziune de către oxigen și alte elemente nutritive între capilare și fibrele musculare care se contractă, iar uneori contribuie la creșterea de două până la trei ori a suprafeței capilare prin care oxigenul și elementele nutritive pot difuza din sânge către țesuturi.

REGLAREA FLUXULUI SANGVIN LA NIVELUL MUȘCHILOR SCHELETICI

Scăderea oxigenului în mușchi determină creșterea semnificativă a fluxului sangvin. Creșterea masivă a fluxului sangvin muscular înregistrată în timpul activității fizice este determinată în principal de factori chimici care acționează direct asupra arteriolelor musculare, producând vasodilatație. Unul dintre cei mai importanți factori chimici este reducerea concentrației oxigenului în țesuturile musculare. În timpul activității fizice mușchii consumă rapid oxigenul, ceea ce duce la scăderea concentrației acestuia în lichidele tisulare. Ca urmare, se produce vasodilatație arteriolară, cauzată atât de incapacitatea pereților arteriolari de a susține contracția în absența oxigenului, cât și de faptul că deficitul de oxigen determină eliberarea de substanțe vasodilatatoare. Cea mai importantă substanță vasodilatatoare este probabil adenozina, însă experimentele au arătat că după injectarea unor cantități mari de adenozină direct într-o arteră musculară, fluxul sangvin nu poate crește în aceeași măsură ca în timpul activității fizice, iar vasodilatația din mușchiul scheletic nu poate fi susținută mai mult de aproximativ 2 ore.

Din fericire, chiar și în situația în care vasele sangvine nu mai răspund la efectele vasodilatatoare ale adenozinei, fluxul sangvin capilar continuă să fie menținut crescut prin acțiunea altor factori vasodilatatori, cât timp continuă activitatea fizică. Acești factori sunt (1) ionii de potasiu, (2) adenozin trifosfatul (ATP), (3) acidul lactic și (4) dioxidul de carbon. Nu se cunoaște deocamdată, din punct de vedere cantitativ, cât este de important rolul fiecăruia dintre acești factori pentru creșterea fluxului sangvin muscular în timpul activității musculare; alte detalii despre acest subiect au fost prezentate și în Capitolul 17.

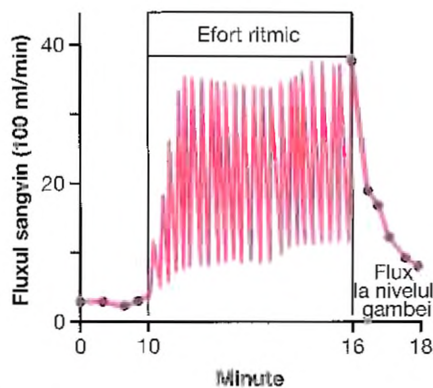


Figura 21-1. Efectele activității fizice asupra fluxului sangvin la nivelul gambei în timpul contracțiilor musculare ritmice de intensitate mare. Fluxul sangvin este mult mai redus în timpul contracțiilor decât între contracții. *(Adaptat după Bacroft H, Dornhorst AC: The blood flow through the human calf during rhythmic exercise. J Physiol 109:402, 1949.)*

Reglarea nervoasă a fluxului sangvin muscular. Pe lângă mecanismele vasodilatatoare tisulare locale, mușchii scheletici prezintă de asemenea inervație simpatică vasoconstrictoare și (la unele specii de animale) inervație simpatică vasodilatatoare.

Nervii simpatici vasoconstrictori. Fibrele nervoase simpatice vasoconstrictoare secretă norepinefrină la nivelul terminațiilor nervoase. Stimularea maximală a acestor fibre determină scăderea fluxului sangvin la nivelul mușchilor aflați în repaus până la jumătate sau la o treime din valoarea normală. Această vasoconstricție are importanță fiziologică în atenuarea reducerii presiunii arteriale din șocul circulator și în timpul altor perioade de stres în care poate fi necesară creșterea presiunii sangvine.

Pe lângă norepinefrina secretată de terminațiile nervoase simpatice vasoconstrictoare, în timpul activității fizice intense, glandele medulosuprarenale secretă de asemenea cantități crescute de norepinefrină și epinefrină în sângele circulant. Norepinefrina circulantă acționează asupra vaselor musculare și produce vasoconstricție similară cu cea determinată de stimularea nervoasă simpatică directă. Epinefrina exercită adesea un efect vasodilatator ușor, deoarece stimulează receptorii beta-adrenergici vasodilatatori vasculari, spre deosebire de receptorii alfa vasoconstrictori, stimulați în special de norepinefrină. Despre acești receptori se discută în Capitolul 61.

MECANSIMELE DE ADAPTARE CIRCULATORIE DIN TIMPUL ACTIVITĂȚII FIZICE

În timpul activității fizice se produc trei efecte majore esențiale pentru furnizarea de către sistemul circulator a cantității foarte mari de sânge necesară mușchilor. Acestea sunt (1) activarea generalizată a sistemului nervos simpatic, cu efecte stimulatorii asupra întregii circulații, (2) creșterea presiunii arteriale și (3) creșterea debitului cardiac.

Efectele activării simpatice

La începutul activității fizice sunt transmise impulsuri de la nivelul creierului nu numai către mușchi, pentru producerea contracțiilor musculare, ci și către centrul vasomotor, pentru inițierea activării simpatice globale. Simultan, impulsurile parasimpatice către cord sunt diminuate. În consecință, se produc trei efecte circulatorii principale.

În primul rând, prin stimularea cordului, frecvența cardiacă și forța de contracție a inimii cresc considerabil; aceste efecte sunt consecința stimulării simpatice a cordului și a înlăturării inhibiției parasimpatice de fond.

În al doilea rând, se produce constricția intensă a majorității arteriolelor din circulația periferică, cu excepția celor din mușchii aflați în activitate, care sunt intens dilatate ca urmare a efectelor vasodilatatoare locale, după cum a fost menționat anterior. Astfel, cordul este stimulat pentru a asigura cantitatea crescută de sânge necesară mușchilor, iar simultan fluxul sangvin către majoritatea regiunilor non-musculare ale corpului este redus temporar, astfel încât acesta este "împrumutat" mușchilor. Consecința este un flux sangvin muscular adițional de până la 2 l/min, această cantitate suplimentară de sânge fiind deosebit de importantă în situația în care o persoană fuge pentru a-și salva viața – o creștere ușoară a vitezei de alergare poate face diferența între viață și moarte. Două dintre sistemele circulatorii periferice, coronarian și cerebral, sunt protejate față de acest efect vasoconstrictor, deoarece ambele au o inervație vasoconstrictoare redusă – acest fapt fiind benefic, deoarece atât inima, cât și creierul au un rol la fel de important ca și mușchii scheletici în cadrul activității fizice.

În al treilea rând, se realizează constricția intensă a pereților venelor musculare și a altor regiuni de capacitanță ale circulației, ceea ce determină creșterea semnificativă a presiunii sistemice medii de umplere. După cum s-a văzut în Capitolul 20, acesta reprezintă unul dintre cei mai importanți factori pentru creșterea întoarcerii venoase la inimă și, implicit, pentru creșterea debitului cardiac.

Stimularea simpatică poate crește presiunea arterială în timpul activității fizice

Un efect important al amplificării stimulării simpatice din timpul activității fizice este creșterea presiunii arteriale. Acest rezultat este consecința mai multor efecte stimulatorii, inclusiv (1) vasoconstricția arteriolelor și a arterelor mici din majoritatea țesuturilor organismului, cu excepția creierului și a mușchilor în activitate (inclusiv miocardul), (2) creșterea activității de pompă a inimii și (3) creșterea importantă a presiunii sistemice medii de umplere, determinată în principal de constricția venoasă. Această creștere poate fi de numai 20 mmHg sau poate ajunge la 80 mmHg, în funcție de condițiile în care este efectuată activitatea fizică. Când o persoană efectuează o activitate fizică intensă în care sunt implicate numai câteva grupe musculare, răspunsul nervos simpatic este de asemenea generalizat. La nivelul maselor musculare implicate în activitate se produce vasodilatație,

însă în restul organismului efectul este reprezentat în principal de vasoconstricție, fiind adesea urmat de creșterea presiunii arteriale medii până la 170 mmHg. Un exemplu care ilustrează acest tip de situație este cel al unei persoane care stă pe o scară și bate cu ciocanul un cui în tavan. Este evidentă încordarea generată în această situație.

În schimb, când o persoană efectuează un exercițiu fizic în care este implicat întregul corp, de exemplu alergare sau înot, adesea presiunea arterială crește cu numai 20-40 mmHg. Această creștere redusă a presiunii se datorează vasodilatației extreme prezente la nivelul numeroaselor grupe musculare active.

De ce este importantă creșterea presiunii arteriale în timpul activității fizice? Când se realizează stimularea maximală a anumitor grupe musculare în timpul unui experiment de laborator, dar creșterea tensiunii arteriale este împiedicată, fluxul sangvin muscular crește rareori mai mult de aproximativ opt ori. Totuși, studiile efectuate la alergătorii de maraton au evidențiat că fluxul sangvin muscular poate crește de la 1 l/min pentru întregul organism aflat în repaus, până la peste 20 l/min în timpul activității fizice maximale. În consecință, este evident că fluxul sangvin muscular poate crește la valori mult mai mari decât cele înregistrate în experimentul de laborator menționat anterior. Care este diferența? Diferența principală constă în faptul că presiunea arterială crește în timpul activității fizice uzuale. Se presupune, de exemplu, că presiunea arterială crește cu 30%, situație uzuală în timpul activității fizice intense. Această creștere de 30% determină creșterea cu 30% a forței care propulsează sângele prin vasele sangvine musculare. Însă acesta nu este singurul efect important; presiunea suplimentară destinde, de asemenea, pereții vaselor, iar acest efect, împreună cu substanțele vasodilatatoare eliberate local și cu presiunea sangvină crescută, poate determina creșterea fluxului sangvin muscular total de peste 20 de ori față de normal.

Importanța creșterii debitului cardiac în timpul activității fizice

În timpul activității fizice se produc simultan mai multe modificări fiziologice, care au rolul de a crește debitul cardiac aproximativ proporțional cu intensitatea activității fizice. De fapt, capacitatea sistemului circulator de a asigura un debit cardiac crescut, necesar pentru realizarea unui aport adecvat de oxigen și alte elemente nutritive către masele musculare active, joacă un rol la fel de important pentru limitarea activității musculare continue ca și forța musculară. De exemplu, dintre alergătorii de maraton, cei care înregistrează creșterea cea mai mare a debitului cardiac sunt în general aceiași care realizează recordurile.

Analiza grafică a variațiilor debitului cardiac în timpul activității fizice intense. Figura 21-2 ilustrează o analiză grafică a creșterii masive a debitului cardiac înregistrată în timpul activității fizice intense. Curba debitului cardiac și curba întoarcerii venoase, care se intersectează în punctul A,

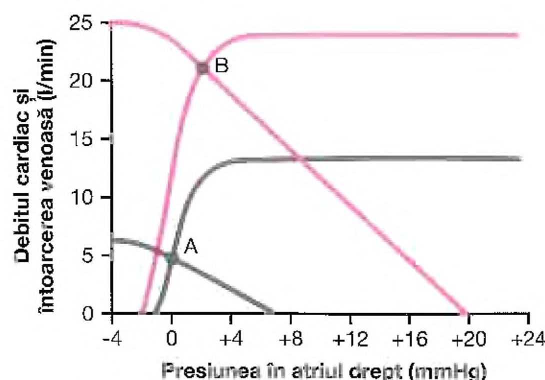


Figura 21-2. Analiza grafică a modificării debitului cardiac, a întoarcerii venoase și a presiunii în atriul drept la debutul activității fizice intense. *Curbele de culoare neagră* – circulația normală. *Curbele de culoare roșie* – circulația în timpul activității fizice intense.

corespund circulației normale, iar curbele care se intersectează în punctul B corespund activității fizice intense. Se observă că o creștere importantă a debitului cardiac presupune variații semnificative atât ale curbei debitului cardiac, cât și ale curbei întoarcerii venoase, după cum urmează.

Nivelul crescut al curbei debitului cardiac este ușor de înțeles. Se datorează aproape în întregime stimulării cardiace simpatice, care determină (1) creșterea frecvenței cardiace, adesea până la 170-190 bătăi/minut și (2) creșterea forței de contracție a inimii, frecvent până la o valoare dublă față de normal. Dacă ascensionarea curbei nu ar fi atât de marcată, creșterea debitului cardiac ar fi limitată la nivelul de platou caracteristic cordului normal, situație echivalentă unei creșteri maxime a debitului cardiac de numai aproximativ 2,5 ori și nu de 4 ori (valoare atinsă în mod normal în cazul unui alergător neantrenat) sau de 7 ori (valoare la care se ajunge în cazul unor alergători de maraton).

Urmează să analizăm curbele întoarcerii venoase. Dacă nu s-ar produce nicio variație a curbei întoarcerii venoase normale, debitul cardiac nu ar crește aproape deloc în timpul activității fizice, deoarece valoarea maximă corespunzătoare platoului curbei întoarcerii venoase normale este de numai 6 l/min. Se produc două modificări importante:

1. Presiunea sistemică medie de umplere crește considerabil la debutul activității fizice intense. Această consecință apare în parte datorită stimulării simpatice, care determină constricția venelor și a altor vase de capacitanță ale arborelui circulator. În plus, tensionarea mușchilor abdominali și a altor mușchi scheletici comprimă numeroase vase interne, ceea ce generează o forță suplimentară de compresie asupra întregului sistem de capacitanță, cu creșterea și mai accentuată a presiunii sistemice medii de umplere. În timpul activității fizice maximale, aceste două efecte se cumulează și determină creșterea presiunii sistemice medii de umplere de la nivelul normal de 7 mmHg la o valoare ce poate ajunge la 30 mmHg.

2. Panta curbei întoarcerii venoase este deviată ascendent. Acest efect este determinat de scăderea rezistenței la nivelul tuturor vaselor sangvine localizate în masele musculare aflate în activitate, fenomen care induce scăderea rezistenței la întoarcerea venoasă și, prin urmare, creșterea pantei ascendente a curbei întoarcerii venoase.

În consecință, combinația dintre creșterea presiunii sistemice medii de umplere și scăderea rezistenței la întoarcerea venoasă determină ascensionarea nivelului întoarcerii venoase.

Ca răspuns la variațiile curbei întoarcerii venoase și ale curbei debitului cardiac, noul punct de echilibru din Figura 21-2, corespunzător noilor valori ale debitului cardiac și presiunii atriale drepte, este acum punctul B, spre deosebire de punctul A, care corespunde nivelului normal. Se observă în special faptul că presiunea atrială dreaptă s-a modificat extrem de puțin, crescând cu numai 1,5 mmHg. De fapt, la o persoană cu un cord bine antrenat, în timpul activității fizice intense presiunea atrială dreaptă scade frecvent sub valoarea normală din cauza creșterii importante a stimulării simpatice a cordului. În schimb, la pacienții cu probleme cardiace, chiar și un efort fizic moderat poate determina creșteri semnificative ale presiunii atriale drepte.

CIRCULAȚIA CORONARIANĂ

Aproximativ o treime din totalul deceselor înregistrate în țările occidentale industrializate sunt consecința patologiei coronariene, iar aproape toate persoanele vârstnice prezintă cel puțin un grad de afectare a circulației arteriale coronariene. Din acest motiv, înțelegerea fiziologiei și fiziopatologiei circulației coronariene reprezintă unul dintre cele mai importante subiecte din medicină.

ANATOMIA FUNCȚIONALĂ A SISTEMULUI CORONARIAN

Figura 21-3 ilustrează cordul și vasele coronare. Se observă că arterele coronare principale sunt localizate la suprafața cordului, iar arterele cu calibru mai mic se ramifică de la nivelul acestora și pătrund în profunzimea miocardului. Aportul sangvin cardiac este asigurat aproape în totalitate prin aceste artere. Numai stratul interior al endocardului, cu grosime de 1/10 milimetri, beneficiază de un aport nutrițional satisfăcător direct din sângele din interiorul cavităților cardiace, astfel încât această sursă de elemente nutritive este nesemnificativă.

Artera coronară stângă irigă în principal regiunile anterioară și laterală ale ventriculului stâng, în timp ce *artera coronară dreaptă* irigă cea mai mare parte a ventriculului drept, precum și regiunea posterioară a ventriculului stâng la 80-90% dintre persoane.

Cea mai mare parte a sângelui venos coronarian care a irigat ventriculul stâng revine în atriul drept prin intermediul *sinusului coronar* – acest sânge reprezintă aproximativ 75% din fluxul sangvin coronarian total. Cea mai mare parte a sângelui venos de la nivelul miocardului ventricular drept nu circulă prin sinusul coronar, ci prin *venele cardiace anterioare* mici – care se deschid direct în atriul drept. O cantitate foarte mică de sânge venos coronarian se distribuie retrograd către cord prin *venele tebesiene* de dimensiuni foarte mici, care se deschid direct la nivelul tuturor cavităților cardiace.

FLUXUL SANGVIN CORONARIAN NORMAL REPREZINTĂ ÎN MEDIE 5% DIN DEBITUL CARDIAC

Fluxul sangvin coronarian de repaus la ființa umană este în medie de aproximativ 70 ml/min/100 g de țesut cardiac sau 225 ml/min, ceea ce reprezintă între 4 și 5% din debitul cardiac total.

La adultul tânăr, în timpul activității fizice intense, cordul își crește debitul de patru până la șapte ori și pompează sângele împotriva unei presiuni mai ridicate decât în mod normal. În consecință, travaliul cardiac poate crește în aceste condiții de șase până la nouă ori. Concomitent, fluxul sangvin coronarian crește de trei până la patru ori, pentru a asigura elementele nutritive suplimentare necesare cordului. Această creștere nu este la fel de mare precum creșterea travaliului,

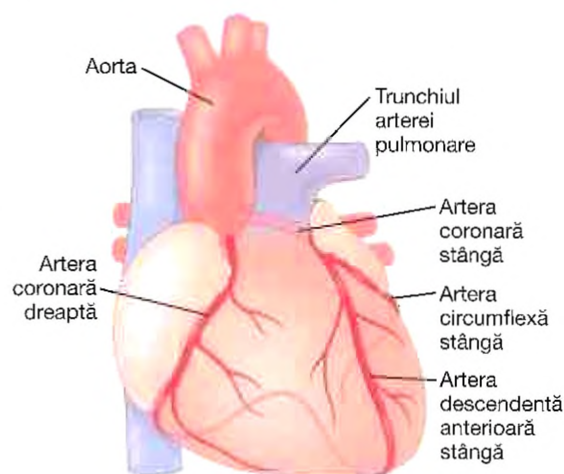


Figura 21-3. Arterele coronare.

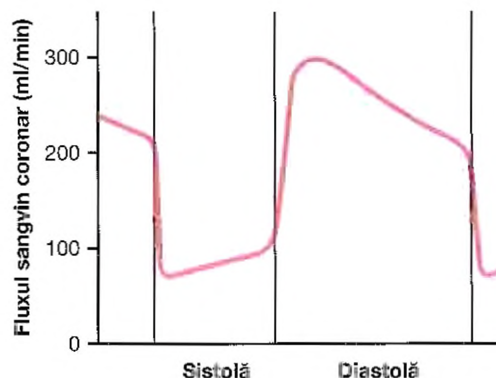


Figura 21-4. Curgerea fazică a sângelui prin capilarele coronare ale ventriculului stâng, la om, în timpul sistolei și diastolei (obținută prin extrapolarea fluxurilor sangvine măsurate la câine).

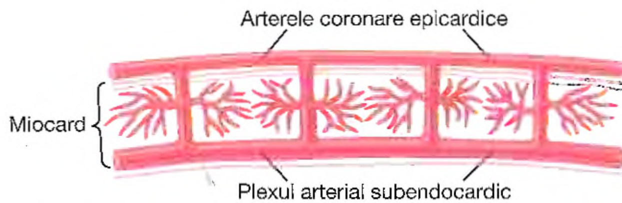


Figura 21-5. Diagrama vaselor coronare epicardice, intramusculare și subendocardice.

ceea ce înseamnă că raportul dintre energia consumată de către inimă și fluxul sangvin coronarian crește. Așadar, crește "eficiența" utilizării energiei de către cord, pentru a compensa deficitul relativ al aportului sangvin coronarian.

Modificări fazice ale fluxului sangvin coronarian pe parcursul sistolei și diastolei – efectul compresiei exercitate de miocard. **Figura 21-4** ilustrează variațiile fluxului sangvin la nivelul capilarelor nutritive ale sistemului coronarian ventricular stâng, exprimate în mililitri pe minut și determinate pentru cordul uman în timpul sistolei și al diastolei, datele fiind obținute prin extrapolarea rezultatelor unor experimente efectuate la animale. Din această diagramă se observă faptul că fluxul sangvin capilar coronarian de la nivelul ventriculului stâng scade semnificativ în timpul sistolei, variația fiind în sens opus variației fluxului sangvin de la nivelul paturilor vasculare din restul organismului. Acest fenomen este determinat de compresia puternică exercitată în timpul sistolei de către miocardul ventriculului stâng asupra vaselor intramusculare.

În timpul diastolei, miocardul se relaxează și nu mai limitează curgerea sângelui prin capilarele musculare ale ventriculului stâng, astfel încât pe tot parcursul diastolei fluxul sangvin se menține la valori ridicate.

Fluxul sangvin prin capilarele miocardului ventricular drept suferă de asemenea variații fazice în timpul ciclului cardiac, însă, deoarece forța contracției miocardului ventriculului drept este mult mai redusă decât cea a miocardului ventriculului stâng, variațiile fazice inverse reprezintă numai o fracțiune din cele înregistrate la nivelul miocardului ventricular stâng.

Fluxul coronarian epicardic în comparație cu fluxul coronarian subendocardic – efectul presiunii intramiocardice. **Figura 21-5** ilustrează dispunerea specială a vaselor coronare la diferite profunzimi în miocard, observându-se la nivelul suprafeței externe *arterele coronare epicardice*, care irigă cea mai mare parte a miocardului. *Arterele intramusculare*, mai mici, derviate din arterele epicardice, penetrează miocardul, asigurându-i toate elementele nutritive necesare. Imediat sub endocard este localizat un plex alcătuit din *artere subendocardice*. În timpul sistolei, fluxul sangvin prin plexul subendocardic al ventriculului stâng, la nivelul căruia se produce compresia cea mai intensă a vaselor coronare de către miocardul ventricular în contracție, tinde să fie redus. În această situație, însă, vasele suplimentare ale plexului subendocardic exercită un efect de compensare. Ulterior, în acest capitol, se va vedea că această diferență particulară între fluxul sangvin de la nivelul arterelor epicardice și subendocardice joacă un rol important în anumite tipuri de ischemie coronariană.

REGLAREA FLUXULUI SANGVIN CORONARIAN

Metabolismul muscular local este principalul factor care reglează fluxul coronarian

Reglarea fluxului sangvin coronarian se realizează în principal prin vasodilatația arteriolară locală, care se adaptează necesităților nutritive ale miocardului. Așadar, de fiecare dată când forța contracției cardiace crește, fluxul sangvin coronarian crește de asemenea. Invers, reducerea activității cardiace este însoțită de scăderea fluxului sangvin coronarian. Această reglare locală a fluxului sangvin coronarian este similară cu reglarea din multe alte țesuturi ale organismului, în special de la nivelul mușchilor scheletici.

Necesarul de oxigen ca factor major al reglării locale a fluxului sangvin coronarian. Fluxul sangvin coronarian este de obicei reglat aproape direct proporțional cu necesitățile miocardice de oxigen. În mod normal, aproximativ 70% din oxigenul sângelui arterial coronarian este consumat pe măsură ce sângele străbate miocardul. Deoarece în sânge rămâne numai o cantitate mică de oxigen, aportul suplimentar de oxigen se poate realiza doar prin creșterea fluxului sangvin coronarian. Din fericire, acesta crește aproape direct proporțional cu consumul suplimentar de oxigen al inimii.

Totuși, mecanismele exacte prin care creșterea consumului de oxigen determină vasodilatație coronariană nu au fost identificate. Numeroși cercetători susțin că scăderea concentrației oxigenului la nivel cardiac duce la eliberarea de substanțe vasodilatatoare din miocitele cardiace, iar aceste substanțe dilată arteriolele. O substanță cu proprietăți vasodilatatoare importante este adenozina. În prezența unor concentrații foarte reduse ale oxigenului în celulele musculare, o proporție importantă a ATP-ului celular este degradată până la adenozin monofosfat. Ulterior, mici cantități de adenozin monofosfat sunt degradate în continuare, cu eliberarea de adenozină în lichidele tisulare miocardice, ceea ce duce la creșterea locală a fluxului sangvin coronarian. După producerea vasodilatației, adenozina este reabsorbită într-o proporție ridicată în celulele cardiace pentru a fi reutilizată pentru sinteza de ATP.

Adenozina nu este unica substanță vasodilatatoare care a fost identificată. Alte substanțe asemănătoare sunt compușii cu adenozin fosfat, ionii de potasiu, ionii de hidrogen, dioxidul de carbon, prostaglandinele și oxidul nitric. Adenozina nu explică în totalitate mecanismul vasodilatației coronariene din timpul creșterii activității cardiace. Agenții farmacologici care blochează total sau parțial efectul vasodilatator al adenozinei nu suprimă și vasodilatația coronariană determinată de creșterea activității miocardice. Studii efectuate pe mușchii scheletici au dovedit că perfuzia continuă de adenozină

menține dilatația vasculară timp de numai 1-3 ore, iar vasele sangvine musculare locale rămân în continuare dilatate ca urmare a activității musculare, deși adenozina nu își mai poate exercita efectul. În consecință, trebuie ținut cont și de celelalte mecanisme vasodilatatoare enumerate mai sus.

Reglarea pe cale nervoasă a fluxului sangvin coronarian

Stimularea nervilor autonomi cardiaci poate influența direct sau indirect fluxul sangvin coronarian. Efectele directe se datorează acțiunii asupra vaselor coronare a neurotransmițătorului acetilcolină eliberat de nervii vagi și a norepinefrinei provenind de la nervii simpatici. Efectele indirecte rezultă din variațiile secundare ale fluxului sangvin coronarian determinate de creșterea sau scăderea activității cardiace.

Efectele indirecte, care în general se opun efectelor directe, joacă un rol mult mai important în cadrul reglării fluxului sangvin coronarian. Astfel, stimularea simpatică, în urma căreia se eliberează norepinefrină de la nivelul nervilor simpatici și atât epinefrină, cât și norepinefrină, de la nivelul medulosuprarenalelor, determină creșterea frecvenței și a contractilității cardiace, precum și a ratei metabolismului cardiac. Ca urmare, creșterea metabolismului cardiac activează mecanismele locale pentru reglarea fluxului sangvin, cu dilatarea vaselor coronare și creșterea fluxului proporțional cu necesitățile metabolice ale miocardului. În schimb, stimularea vagală, prin eliberarea consecutivă de acetilcolină, reduce frecvența cardiacă și are un efect ușor de reducere a contractilității. Aceste efecte determină scăderea consumului miocardic de oxigen și, prin urmare, conduc indirect la constricția arterelor coronare.

Efectele directe ale stimulilor nervoși asupra vaselor coronare. Distribuția fibrelor nervoase parasimpatice (vagale) la nivelul sistemului coronarian ventricular nu este foarte extinsă. Totuși, acetilcolina eliberată consecutiv stimulării parasimpatice are un efect direct de dilatare a arterelor coronare.

Inervația simpatică a vaselor coronare este mult mai extinsă. În Capitolul 61 se va vedea că neurotransmițătorii simpatici norepinefrină și epinefrină pot avea fie efecte vasoconstrictoare, fie efecte vasodilatatoare, în funcție de prezența sau absența receptorilor corespunzători constricției sau dilatației de la nivelul pereților vasculari. Receptorii care determină vasoconstricție sunt denumiți *receptori alfa*, iar receptorii care determină vasodilatație sunt denumiți *receptori beta*. În vasele coronare sunt prezenți atât receptori alfa, cât și receptori beta. În general, vasele coronare epicardice au o preponderență a receptorilor alfa, în timp ce arterele musculare prezintă în general receptori beta. În consecință, stimularea simpatică poate produce, cel puțin teoretic, constricție sau dilatație coronariană generalizată ușoară, însă de obicei determină constricție. La anumiți indivizi, efectele vasoconstrictoare alfa sunt disproporționat de severe, iar aceste persoane pot prezenta ischemie miocardică vasospastică în timpul perioadelor de stimulare simpatică excesivă, cu apariția consecutivă a durerii anginoase.

Factorii metabolici – în special consumul miocardic de oxigen – reprezintă principalele elemente de control ale fluxului sangvin miocardic. De fiecare dată când efectele directe ale stimulării nervoase reduc fluxul sangvin coronarian, sistemul metabolic de control al fluxului sangvin coronarian contracarează de obicei în decurs de câteva secunde efectele nervoase directe asupra vaselor coronare.

CARACTERISTICI SPECIALE ALE METABOLISMULUI MIOCARDIC

Principiile fundamentale ale metabolismului celular, discutate în Capitolele 68-73, sunt similare atât pentru miocard, cât și pentru celelalte țesuturi, însă există unele diferențe cantitative. Dintre acestea, cea mai importantă se referă la faptul că, în condiții de repaus, miocardul consumă în mod normal acizi grași, nu carbohidrați, pentru a-și asigura cea mai mare parte a energiei (aproximativ 70% din energie este obținută din acizii grași). Însă, așa cum se întâmplă și în alte țesuturi, în condiții anaerobe sau ischemice, metabolismul cardiac necesită activarea mecanismelor anaerobe ale glicolizei pentru producerea de energie. Totuși, glicoliza consumă cantități imense de glucoză sangvină și produce concomitent cantități mari de acid lactic la nivelul țesutului cardiac, aceasta fiind probabil una dintre cauzele durerii cardiace în condiții de ischemie, după cum este discutat ulterior în acest capitol.

Așa cum se întâmplă și în celelalte țesuturi ale organismului, mai mult de 95% din energia provenită din metabolism și obținută la nivelul cordului din principiile alimentare este utilizată pentru sinteza de ATP la nivelul mitocondriilor. ATP-ul este sursă de energie pentru contracția miocardică și pentru îndeplinirea altor funcții ale celulei. În ischemia coronariană gravă, ATP-ul se degradează inițial la adenozin difosfat (ADP), ulterior la adenozin monofosfat (AMP), iar în final la adenozină. Deoarece membranele miocitelor cardiace sunt ușor permeabile pentru adenozină, o mare parte din aceasta poate difuza din celulele musculare în sângele circulant.

Adenozina eliberată este considerată a fi una dintre substanțele care determină dilatația arteriolelor coronare în timpul hipoxiei coronariene, după cum a fost discutat anterior. Depleția adenozinei are însă consecințe celulare grave. După un interval de numai 30 de minute de ischemie coronariană severă, cum se întâmplă într-un infarct miocardic acut, de la nivelul miocitelor cardiace afectate se poate pierde aproximativ jumătate din baza azotată adenină. Mai mult, deși această pierdere poate fi înlocuită prin sinteza unor molecule noi de adenozină, ritmul înlocuirii este de numai 2% pe oră. În consecință, dacă un episod de ischemie coronariană a persistat timp de 30 de minute sau mai mult, ameliorarea ischemiei poate fi tardivă pentru salvarea celulelor cardiace. Aproape sigur, aceasta este una dintre cauzele majore ale necrozei celulelor cardiace în timpul ischemiei miocardice.

BOALA CARDIACĂ ISCHEMICĂ

Cea mai obișnuită cauză de deces în țările occidentale este cardiopatia ischemică, determinată de fluxul sangvin coronarian insuficient. În Statele Unite ale Americii reprezintă cauza de deces pentru 35% din populația cu vârstă peste 65 de ani. Unele decese se produc subit, din cauza obstrucției coronariene acute sau fibrilației ventriculare, în timp ce alte decese sunt consecința unor alterări structurale cu evoluție lentă, pe parcursul unei perioade de săptămâni până la ani, care conduc la deteriorarea progresivă a funcției de pompă a inimii. În acest capitol se va discuta ischemia coronariană acută secundară obstrucției coronariene acute și infarctul miocardic. În Capitolul 22 va fi prezentată insuficiența cardiacă congestivă, cauza cea mai frecventă a acesteia fiind ischemia coronariană lent progresivă și diminuarea consecutivă a forței de contracție a miocardului.

Ateroscleroza – cauză a cardiopatiei ischemice. O cauză frecventă a scăderii fluxului sangvin coronarian este ateroscleroza. Procesul de ateroscleroză este discutat în Capitolul 69, în relație cu metabolismul lipidic. Pe scurt, la persoanele care au predispoziție genetică la ateroscleroză, care sunt supraponderale sau obeze și au un stil de viață sedentar, sau care au o presiune arterială crescută și leziuni la nivelul celulelor endoteliale din vasele coronare, se depun treptat subendotelial mari cantități de colesterol la nivelul multor segmente ale arterelor din întregul organism. Treptat, aceste regiuni de depozit sunt invadate de țesut fibros și suferă frecvent un proces de calcifiere. Rezultatul net este apariția plăcilor de ateroscleroză, care încep să proemine înspre lumenul vascular și blochează total sau parțial fluxul sangvin. Una dintre regiunile în care plăcile de ateroscleroză se dezvoltă frecvent este reprezentată de primii centimetri ai arterelor coronare principale.

Obstrucția coronariană acută

Obstrucția acută a unei artere coronare se produce cel mai frecvent la o persoană cu patologie coronariană aterosclerotică, însă nu este întâlnită aproape niciodată la o persoană cu circulație coronariană normală. Obstrucția acută poate fi cauzată de o varietate de efecte, două dintre acestea fiind următoarele:

1. Placa de aterom poate determina formarea unui cheag sangvin denumit *tromb*, care obstruează artera. Trombul se formează de obicei în locul unde placa de aterom s-a rupt, conducând la discontinuitatea endoteliului și ajungând astfel în contact direct cu sângele circulant. Deoarece suprafața plăcii este neregulată, plachetele sangvine aderă la aceasta, după care urmează depunerea de fibrină și capturarea de eritrocite, cu formarea unui cheag sangvin care se mărește până când obstruează complet vasul. Uneori, cheagul se desprinde din zona de atașare de la nivelul plăcii de ateroscleroză și ajunge pe calea fluxului sangvin la nivelul unei ramuri periferice a arborelui arterial coronarian, blocând artera în segmentul respectiv. Un tromb care circulă printr-o arteră în acest mod și care obstruează distal vasul este denumit *embol coronarian.*
2. Numeroși clinicieni consideră că în acest proces intervine și spasmul muscular local al unei artere coronare. Spasmul muscular poate fi rezultatul iritației directe a mușchiului neted al peretelui arterial de către marginile unei plăci de ateroscleroză, sau poate fi declanșat de reflexe nervoase locale care determină contracția puternică a peretelui vasului coronar. Ulterior, spasmul poate conduce la *tromboza secundară* a vasului.

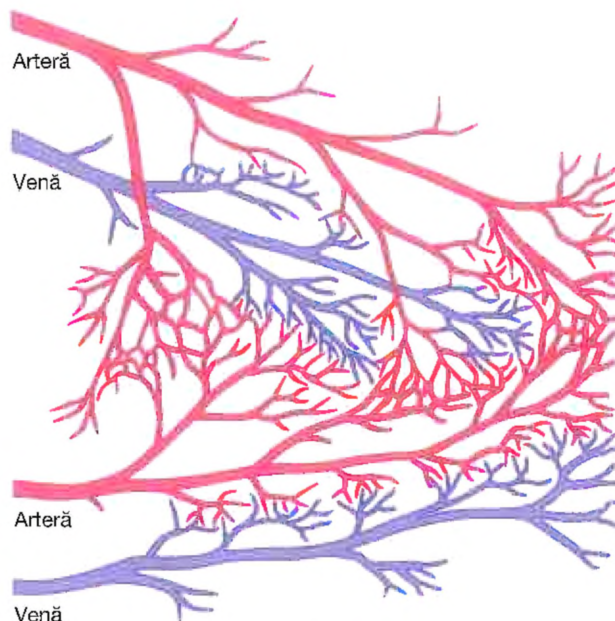


Figura 21-6. Anastomoze de calibru redus prezente la nivelul sistemului coronarian normal.

Importanța vitală a circulației coronariene colaterale. Gradul leziunilor miocardice determinate de progresia lentă a constricției aterosclerotice a arterelor coronare sau de obstrucția coronariană rapid instalată este determinat în mare măsură de gradul circulației colaterale deja prezente sau care devine activă în primele minute după producerea obstrucției.

În cazul unui cord normal, nu există aproape nicio ramură comunicantă importantă între arterele coronare mari. Însă, între arterele mici, cu diametrul între 20 și 250 microni, există numeroase anastomoze, după cum este ilustrat în **Figura 21-6**.

În situația în care se produce obstrucția bruscă a uneia dintre arterele coronare mari, după câteva secunde începe vasodilatația anastomozelor de calibru redus. Însă fluxul sangvin prin aceste colaterale înguste este de obicei mai mic de jumătate din fluxul necesar pentru menținerea viabilității întregului miocard deservit; diametrele vaselor colaterale nu cresc semnificativ în următoarele 8-24 ore. Ulterior are loc creșterea fluxului sangvin colateral, care se dublează în cea de-a doua sau a treia zi, iar uneori, fluxul sangvin către regiunea afectată ajunge la valoarea normală sau aproape de normal după aproximativ o lună. Datorită dezvoltării acestor

vase colaterale, numeroși pacienți se recuperează aproape complet obstrucție coronariană cu diverse grade de severitate, cu condiția ca aria miocardică afectată să nu fie prea mare.

Când ateroscleroza determină îngustarea lentă a arterelor coronare pe parcursul mai multor ani, vasele colaterale se pot dezvolta pe măsură ce procesul aterosclerotic avansează. În consecință, este posibil ca individul respectiv să nu prezinte niciodată un episod acut de disfuncție cardiacă. Însă, în cele din urmă, procesul de ateroscleroză avansează și poate depăși capacitatea vaselor colaterale de a asigura un aport sangvin adecvat, iar uneori ateroscleroza survine și la nivelul vaselor colaterale. În această situație, travaliul miocardic este sever afectat, uneori într-o măsură atât de mare încât inima nu mai poate pompa nici cantitatea de sânge necesară în condiții de repaus. Aceasta este una dintre cele mai obișnuite cauze ale insuficienței cardiace la vârstnici.

Infarctul miocardic

Imediat după producerea unei obstrucții coronariene acute, fluxul sangvin coronarian distal de locul obstrucției este blocat, persistând numai un flux sangvin redus, asigurat prin vasele colaterale. Suprafața musculară la nivelul căreia fluxul sangvin este nul sau foarte redus se *infarctizează*. În ansamblu, procesul este denumit *infarct miocardic*.

La scurt timp după debutul infarctului, la nivelul suprafeței infarctizate ajunge prin vasele colaterale un volum sangvin redus, iar acest efect, combinat cu dilatarea locală progresivă a vaselor sangvine, conduce la stagnarea sângelui în zona afectată. Simultan, fibrele musculare utilizează ultimele rezerve de oxigen din sânge, astfel încât hemoglobina devine complet deoxigenată. În consecință, aria infarctizată devine de culoare albastră-maronie, iar vasele locale capătă un aspect congestiv, cu toate că fluxul sangvin este absent. În stadiile avansate, pereții vasculari devin foarte permeabili și lichidul părăsește vasele; țesutul muscular local devine edematos, iar din cauza diminuării metabolismului celular se produce creșterea volumului miocitelor cardiace. După câteva ore de la întreruperea aproape completă a fluxului sangvin coronarian, se produce necroza celulelor miocardice.

Miocardul are nevoie de aproximativ 1,3 mililitri de oxigen pentru 100 grame de țesut muscular în fiecare minut numai pentru a rămâne viabil. Această valoare poate fi comparată cu cei aproximativ 8 mililitri de oxigen la 100 grame de țesut asigurate ventriculului stâng normal în fiecare minut, în condiții de repaus. Astfel, dacă din fluxul sangvin coronarian normal de repaus se menține numai 15% până la 30%, necroza miocardică nu se produce. Totuși, în regiunea centrală a unui infarct întins, la nivelul căreia fluxul sangvin colateral este aproape absent, miocitele se necrozează.

Infarctul subendocardic. Miocardul subendocardic se poate infarctiza, chiar dacă la nivelul suprafeței exterioare a cordului nu există nicio manifestare. Explicația constă în faptul că la nivelul miocardului subendocardic există un consum de oxigen mai mare, iar obținerea unui aport sangvin adecvat este mai dificilă, deoarece vasele sangvine subendocardice sunt intens comprimate în timpul sistolei,

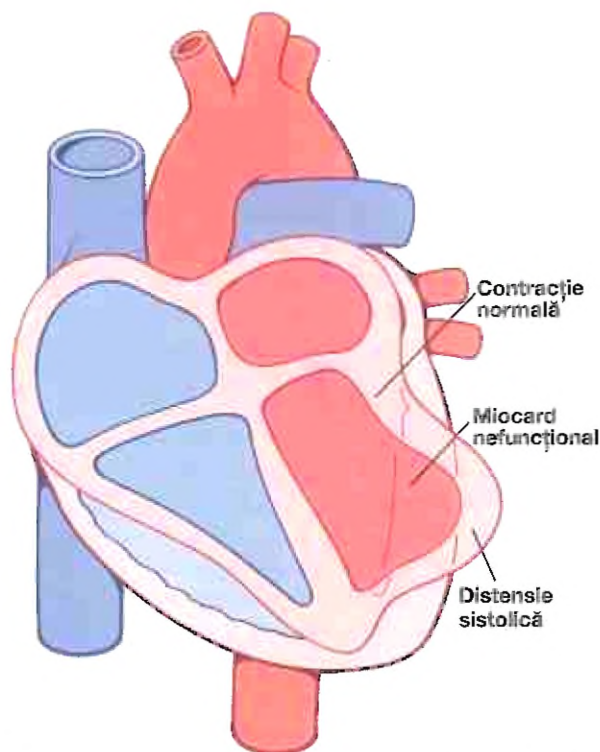


Figura 21-7. Anevrism ventricular la nivelul unei zone de ischemie miocardică.

după cum a fost explicat anterior. În consecință, orice afecțiune care compromite fluxul sangvin către orice regiune a inimii determină în primul rând afectarea regiunilor subendocardice, iar de la acest nivel leziunile progresează către exterior, spre epicard.

CAUZE DE DECES DUPĂ OBSTRUCȚIA CORONARIANĂ ACUTĂ

Cele mai frecvente cauze de deces după producerea unui infarct miocardic acut sunt (1) scăderea debitului cardiac, (2) stagnarea sângelui în vasele sangvine pulmonare, cu producerea decesului prin edem pulmonar, (3) fibrilația cardiacă și, ocazional, (4) ruptura cordului.

Debitul cardiac scăzut – anevrismul ventricular și șocul cardiogen. În situația în care unele dintre fibrele musculare cardiace nu funcționează, iar altele au tonus prea scăzut pentru a se contracta cu forță suficientă, funcția de pompă a ventriculului afectat se reduce proporțional. Într-adevăr, funcția de pompă a inimii care a suferit un infarct este adesea scăzută într-o măsură mai mare decât poate fi atribuită infarctului, ca urmare a fenomenului denumit *anevrism ventricular*, reprezentat în **Figura 21-7**. Așadar, când se produce contracția regiunilor normale ale miocardului ventricular, zona ischemică (indiferent dacă este necrozată sau doar nefuncțională) nu se contractă, ci este deplasată forțat către exterior de către presiunea crescută din ventricul. În consecință, o mare parte din forța de pompă a ventriculului

este disipată la nivelul regiunii proeminente a miocardului nefuncțional.

În situația în care cordul își pierde capacitatea de a se contracta cu suficientă forță pentru a pompa o cantitate adecvată de sânge în arborele arterial periferic, apare insuficiența cardiacă și se produce necroza țesuturilor periferice din cauza ischemiei periferice. Această situație, denumită *șoc coronarian, șoc cardiogen, șoc cardiac* sau *insuficiență circulatorie prin debit cardiac scăzut* este prezentată în detaliu în capitolul următor. Șocul cardiogen apare aproape întotdeauna când infarctul afectează peste 40% din masa ventriculului stâng, iar decesul se produce la peste 70% dintre pacienții care dezvoltă șoc cardiogen.

Staza sangvină în sistemul venos. Întreruperea funcției de pompă a inimii conduce la acumularea sângelui în atrii și în vasele sangvine pulmonare sau în circulația sistemică. Aceasta conduce la creșterea presiunilor capilare, în particular la nivel pulmonar.

Stagnarea sângelui în vene nu determină de obicei decât manifestări minore pe parcursul primelor câteva ore după infarctul miocardic. În schimb, după câteva zile, simptomatologia devine manifestă ca urmare a diminuării acute a debitului cardiac, care conduce la scăderea fluxului sangvin renal. Ulterior, din motivele prezentate în Capitolul 22, excreția de urină devine insuficientă. Aceasta contribuie la creșterea progresivă a volumului sangvin total, cu apariția simptomelor congestive. În consecință, mulți pacienți care prezintă în aparență o evoluție bună în primele câteva zile după debutul insuficienței cardiace vor dezvolta brusc edem pulmonar acut, urmat adesea de deces după câteva ore de la apariția simptomelor pulmonare inițiale.

Fibrilația ventriculară după infarctul miocardic. Frecvent, decesul prin obstrucție coronariană este cauzat de fibrilația ventriculară instalată subit. Tendința la apariția fibrilației ventriculare este accentuată în cazul unui infarct masiv, însă uneori fibrilația poate apărea și după obstrucția unor vase de calibru mic. Într-adevăr, la unii pacienți cu insuficiență coronariană cronică, decesul se produce subit din cauza fibrilației, în absența unui infarct miocardic acut.

Există două perioade deosebit de periculoase după producerea unui infarct miocardic, în timpul cărora probabilitatea de apariție a fibrilației este crescută. Prima este reprezentată de primele 10 minute după producerea infarctului. După un scurt interval de siguranță relativă urmează o a doua perioadă de iritabilitate cardiacă crescută, care debutează după aproximativ o oră de la producerea infarctului și durează timp de câteva ore. Fibrilația poate surveni și la mai multe zile după infarct, însă această situație este mai puțin probabilă.

Fibrilația ventriculară poate apărea secundar acțiunii a cel puțin patru factori:

1. Reducerea acută a aportului sangvin miocardic determină depleția rapidă a ionilor de potasiu la nivelul musculaturii ischemiate. Aceasta conduce la creșterea concentrației ionilor de potasiu în lichidul extracelular din jurul fibrelor miocardice. Experimentele în cadrul cărora a fost injectat potasiu în sistemul coronarian au demonstrat că o concentrație extracelulară crescută a ionilor de potasiu determină creșterea iritabilității musculaturii cardiace și, implicit, a probabilității de apariție a fibrilației.
2. Ischemia miocardică determină apariția unui "curent de leziune", care este descris în Capitolul 12 în relație cu traseele electrocardiografice ale pacienților cu infarct miocardic acut. Astfel poate surveni situația în care la nivelul musculaturii ischemice nu se realizează repolarizarea completă a membranelor miocitelor după o contracție cardiacă, încât suprafața externă a acestora rămâne negativă față de potențialul normal al membranelor celulelor miocardice din alte regiuni ale cordului. În consecință, apare un curent electric care se propagă dinspre zona ischemică a cordului către regiunile normale, iar acesta poate genera impulsuri anormale care conduc la apariția fibrilației.
3. După un infarct masiv sunt frecvent activate reflexe simpatice puternice, deoarece inima nu pompează un volum sangvin adecvat în arborele arterial, ceea ce conduce la scăderea presiunii sangvine. Stimularea simpatică determină de asemenea creșterea iritabilității miocardice și astfel predispune la apariția fibrilației.
4. Hipotonia miocardică determinată de infarct conduce adesea la dilatarea excesivă a ventriculului. Crește astfel distanța care trebuie parcursă de impulsurile nervoase la nivelul cordului, ceea ce conduce frecvent la apariția unor zone de conducere anormală care ocolesc zona infarctizată a miocardului. Ambele efecte predispun la apariția unor "curenți circulari" deoarece, după cum s-a discutat în Capitolul 13, prelungirea marcată a căii de conducere ventriculare permite reintrarea impulsurilor într-o regiune a miocardului la nivelul căreia perioada refractară a trecut, fiind astfel inițiat un curent autopropagat care determină "depolarizarea circulară".

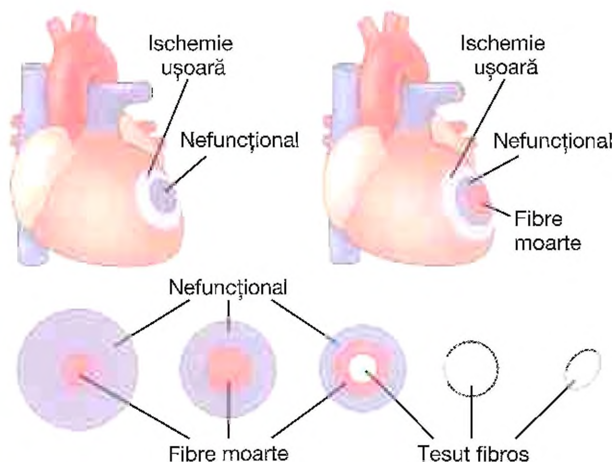


Figura 21-8. **Sus,** O regiune restrânsă și o regiune extinsă de ischemie coronariană. **Jos,** Etapele recuperării după infarctul miocardic.

Ruptura zonei infarctizate. În primele 24 de ore după un infarct miocardic acut există un risc redus de ruptură a zonei cardiace afectate de ischemie, însă, după câteva zile, se inițiază degenerarea fibrelor musculare necrozate, iar peretele cardiac se destinde și se subțiază considerabil. În această situație, miocardul necrozat devine proeminent către exterior în timpul fiecărei contracții, iar anevrismul ventricular se mărește progresiv, ajungându-se în final la ruptura cardiacă. De fapt, una dintre modalitățile utilizate pentru a evalua progresia infarctului miocardic sever este monitorizarea prin metode imagistice cardiace (de exemplu, prin metode radiologice) a dimensiunilor anevrismului ventricular.

În situația în care se produce ruptura ventriculară, acumularea sângelui în spațiul pericardic determină apariția rapidă a *tamponadei cardiace* – compresia externă a inimii de către sângele acumulat în cavitatea pericardică. Din cauza acestei compresii, sângele nu mai pătrunde în atriul drept, iar decesul survine ca urmare a scăderii bruște a debitului cardiac.

ETAPELE RECUPERĂRII DUPĂ INFARCTUL MIOCARDIC ACUT

În cadranul superior stâng al **Figurii 21-8** se pot observa efectele obstrucției coronariene acute la un pacient cu o mică arie de ischemie miocardică; în partea dreaptă este prezentat un cord cu o zonă extinsă de ischemie. Când aria ischemică este mică, necroza miocardică este foarte redusă sau absentă, însă adesea o parte din miocard devine temporar nefuncțional datorită nutriției inadecvate pentru susținerea contracției musculare.

Când aria de ischemie este extinsă, unele dintre fibrele musculare din centrul zonei, la nivelul cărora aportul sangvin coronarian încetează aproape complet, se necrozează rapid după 1-3 ore. În jurul ariei de necroză se găsește o arie nefuncțională, în care contracția nu se produce și de obicei nu se realizează nici conducerea impulsurilor nervoase. La exterior, dispusă circumferențial în jurul ariei nefuncționale, există o regiune la nivelul căreia funcția contractilă este păstrată, însă contracția este diminuată din cauza unui grad redus de ischemie.

Înlocuirea miocardului necrozat cu țesut cicatricial. În partea inferioară a **Figurii 21-8** sunt prezentate diversele etape ale recuperării după producerea unui infarct miocardic extins. La scurt timp după obstrucție se produce necroza fibrelor musculare din centrul regiunii ischemice. Ulterior, pe parcursul zilelor următoare, zona de necroză se extinde progresiv datorită necrozei multora dintre fibrele marginale supuse ischemiei prelungite. Concomitent, ca urmare a creșterii calibrului arterelor colaterale care irigă conturul exterior al regiunii infarctizate, se produce recuperarea unei regiuni întinse a miocardului nefuncțional. După o perioadă de câteva zile până la trei săptămâni, cea mai mare parte a miocardului nefuncțional redevine funcțională sau se necrozează. În acest timp, printre fibrele necrozate începe formarea de țesut fibros, deoarece ischemia stimulează creșterea fibroblaștilor și favorizează dezvoltarea țesutului fibros într-o măsură mai mare decât în mod normal. Astfel, țesutul muscular necrozat este înlocuit treptat cu țesut fibros. Ulterior, deoarece țesutul fibros are proprietatea generală de a se retracta și remodela progresiv, cicatricea fibroasă se micșorează pe parcursul unei perioade de câteva luni până la un an.

În final, ariile cardiace normale se hipertrofiază treptat pentru a compensa, cel puțin parțial, pierderea miocardului necrozat. Prin aceste mijloace, cordul își recuperează parțial sau aproape complet funcția în decurs de câteva luni.

Importanța repausului în tratamentul infarctului miocardic. Gradul necrozei celulelor cardiace este determinat de nivelul ischemiei și de încărcarea miocardului. În situațiile în care sarcina este foarte crescută, cum se întâmplă în timpul activității fizice, în timpul stresului emoțional puternic sau din cauza oboselii, cordul necesită o cantitate crescută de oxigen și de alte elemente nutritive pentru menținerea viabilității miocitelor cardiace. Mai mult, vasele sangvine anastomotice care irigă regiunile cardiace ischemiate irigă de asemenea și ariile cordului pe care le deservesc în mod normal. Când cordul este foarte activ, vasele care irigă miocardul normal se dilată semnificativ. Aceasta permite direcționarea fluxului sangvin în cea mai mare parte către țesutul muscular normal, iar fluxul sangvin rămas disponibil pentru vasele anastomotice și implicit pentru irigarea regiunilor ischemice este diminuat, ceea ce conduce la agravarea ischemiei. Fenomenul este denumit *sindrom de "furt coronarian"*. În consecință, unul dintre cei mai importanți factori care influențează tratamentul unui pacient cu infarct miocardic este respectarea repausului absolut pe parcursul procesului de recuperare.

FUNCȚIONAREA CORDULUI DUPĂ RECUPERAREA POST-INFARCT MIOCARDIC ACUT

Ocazional, după un infarct miocardic extins, cordul își poate redobândi aproape complet capacitatea funcțională, însă, în majoritatea cazurilor, capacitatea de pompă rămâne permanent scăzută sub valoarea caracteristică unui cord normal. Aceasta nu înseamnă neapărat invaliditate cardiacă și nici scăderea debitului cardiac de repaus sub valoarea normală, deoarece cordul normal poate pompa în fiecare minut o cantitate de 3-4 ori mai mare de sânge decât are nevoie organismul în repaus – așadar, o persoană normală are o "rezervă cardiacă" cuprinsă între 300 și 400%. Chiar în situația în care rezerva cardiacă este redusă la numai 100%, persoana în cauză poate desfășura activitățile cotidiene de intensitate redusă, însă nu poate efectua o activitate fizică intensă, care ar conduce la suprasolicitarea cordului.

DUREREA ÎN BOALA CARDIACĂ CORONARIANĂ

În mod normal, funcționarea inimii nu poate fi "simțită", însă miocardul ischemic determină frecvent o senzație dureroasă – iar uneori aceasta este severă. Cauzele acestei dureri nu sunt cunoscute cu exactitate, dar se consideră că ischemia determină eliberarea la nivelul miocardului a unor substanțe acide, precum acidul lactic sau alte substanțe care induc apariția durerii, cum sunt histamina, kininele sau enzimele proteolitice celulare, care nu sunt îndepărtate suficient de rapid de către fluxul sangvin coronarian diminuat. Concentrațiile ridicate ale acestor compuși care nu sunt prezenți în mod normal stimulează ulterior terminațiile nervoase pentru durere de la nivelul miocardului, iar acestea trimit impulsuri dureroase către sistemul nervos central prin fibrele nervoase aferente senzitive.

Angina pectorală (durerea cardiacă). La majoritatea persoanelor care prezintă constricție progresivă a arterelor coronare, durerea cardiacă, denumită *angină pectorală*, devine manifestă când sarcina cordului devine prea mare față de fluxul sangvin coronarian disponibil. Durerea este percepută de obicei în regiunea precordială și adesea iradiază la distanță, cel mai frecvent la nivelul brațului stâng și al umărului stâng, dar și la nivelul gâtului și uneori în regiunea laterală a feței. Această distribuție a durerii se explică prin faptul că în timpul vieții embrionare inima are originea la nivelul gâtului, similar membrelor superioare. În consecință, atât inima, cât și aceste regiuni ale corpului primesc aferențe nervoase pentru durere de la nivelul acelorași segmente ale măduvei spinării.

La majoritatea persoanelor cu angină pectorală cronică, durerea apare în timpul efortului fizic sau al episoadelor emoționale, care cresc metabolismul cardiac sau determină constricția temporară a vaselor coronare în urma stimulării simpatice vasoconstrictoare. Durerea din angină este de asemenea exacerbată de temperaturile scăzute sau de plenitudinea gastrică, ambele situații determinând creșterea sarcinii cardiace. Durata durerii este în general de numai câteva minute. Totuși, în cazul anumitor pacienți, ischemia este atât de gravă și are o durată atât de mare, încât durerea este prezentă în permanență. Durerea este frecvent descrisă ca având caracter de arsură, apăsare sau constricție și este atât de puternică încât de obicei pacientul încetează orice tip de activitate și păstrează un repaus absolut.

Tratamentul medicamentos. Unele medicamente vasodilatatoare pot ameliora durerea imediat dacă sunt administrate în timpul crizei anginoase. Vasodilatatoarele cu durată scurtă de acțiune utilizate cel mai frecvent sunt nitroglicerina și alți derivați nitrați. Alți agenți vasodilatatori, precum inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, blocanții receptorilor pentru angiotensină, blocantele canalelor de calciu și *ranolazina* pot avea un efect benefic în tratamentul anginei pectorale cronice stabile.

O altă clasă de medicamente utilizate pentru tratamentul pe termen lung al anginei pectorale este reprezentată de *beta-blocante*, precum *propranololul*. Aceste medicamente blochează receptorii simpatici beta-adrenergici, ceea ce împiedică creșterea prin mecanism simpatic a frecvenței cardiace și a metabolismului cardiac în timpul activității fizice sau al episoadelor emoționale. În consecință, tratamentul cu un beta-blocant reduce necesarul suplimentar de oxigen al cordului, corespunzător metabolismului în condiții de stres. Din motive evidente, această clasă de medicamente poate de asemenea determina reducerea numărului și a severității episoadelor anginoase.

TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL BOLII CORONARIENE

Chirurgia prin bypass aorto-coronarian. În cazul multor pacienți cu ischemie coronariană, îngustarea arterelor coronare este localizată numai în câteva puncte, acolo unde există obstrucție datorată bolii aterosclerotice, vasele coronare fiind în rest normale sau aproape normale. În anii '60 a fost pusă la punct o procedură chirurgicală denumită *bypass aorto-coronarian* sau *bypass coronarian cu grefă (CABG - coronary artery bypass graft)*, în cadrul căreia este prelevat un segment dintr-o venă subcutanată de la nivelul brațului sau membrului inferior, acest segment venos fiind plasat între emergența aortei și partea laterală a unei artere coronare periferice, dincolo de zona de stenoză aterosclerotică. De obicei sunt efectuate între una și cinci astfel de grefe, iar fiecare dintre acestea asigură aportul sangvin prin artera coronară situată distal de zona obstrucției.

Prin această procedură, durerea anginoasă este ameliorată la majoritatea pacienților. De asemenea, dacă disfuncția cardiacă înainte de intervenție nu este severă, procedura de bypass coronarian poate asigura pacientului o speranță de viață normală. În schimb, în cazurile cu afectare severă a cordului, procedura de bypass va avea probabil o valoare foarte limitată.

Angioplastia coronariană. Începând cu anii '80 a fost utilizată o procedură pentru permeabilizarea vaselor coronare parțial obstruate, înainte de stenozarea completă. Această procedură, denumită *angioplastie de arteră coronară* este realizată după cum urmează: un cateter subțire, cu diametrul de aproximativ 1 milimetru, prevăzut cu un balonaș la una dintre extremități, este introdus în sistemul coronarian sub ghidaj radioscopic și avansat prin artera parțial stenozată până când segmentul cateterului de care este atașat balonul străbate zona obstruată. Balonul este umflat cu presiune crescută, ceea ce destinde semnificativ artera afectată. După efectuarea acestei proceduri, fluxul sangvin prin vasul respectiv crește adesea de trei până la patru ori, iar simptomele de ischemie coronariană dispar timp de cel puțin câțiva ani la peste trei sferturi dintre pacienți, cu toate că un număr mare dintre aceștia vor necesita în cele din urmă bypass coronarian.

O altă metodă este amplasarea în interiorul unei artere coronare dilatate prin angioplastie a unui mic cilindru metalic (din oțel inoxidabil) denumit proteză endovasculară (stent), care menține artera permeabilă și împiedică restenozarea. În câteva săptămâni de la amplasarea stentului la nivelul arterei coronare, endoteliul acoperă de obicei suprafața metalică a acestuia, permițând curgerea sângelui cu ușurință la acest nivel. Totuși, reobstrucția (restenoza) arterei coronare obstruate se produce la aproximativ 25-40% dintre pacienții tratați prin angioplastie, adesea în primele 6 luni de la procedura inițială. Restenoza este cauzată în general de formarea excesivă de țesut cicatricial dezvoltat sub endoteliul sănătos nou format care a acoperit stentul. Stenturile care eliberează lent anumite medicamente (stenturile farmacologic active) pot ajuta la prevenirea formării excesive a țesutului cicatricial.

În prezent, noi proceduri de permeabilizare a arterelor coronare sunt dezvoltate experimental. Una dintre acestea constă în utilizarea unui fascicul laser orientat către leziunea aterosclerotică, emisă de la nivelul extremității anterioare a unui cateter introdus în artera coronară. Laserul dizolvă literalmente leziunea, fără a afecta semnificativ restul peretelui arterial.

Bibliografie

Armstrong EJ, Rutledge JC, Rogers JH: Coronary artery revascularization in patients with diabetes mellitus. Circulation 128:1675, 2013.

Beyer AM, Gutterman DD: Regulation of the human coronary microcirculation. J Mol Cell Cardiol 52:814, 2012.

Calbet JA, Lundby C: Skeletal muscle vasodilatation during maximal exercise in health and disease. J Physiol 590:6285, 2012.

Casey DP, Joyner MJ: Compensatory vasodilatation during hypoxic exercise: mechanisms responsible for matching oxygen supply to demand. J Physiol 590:6321, 2012.

Crea F, Liuzzo G: Pathogenesis of acute coronary syndromes. J Am Coll Cardiol 61:1, 2013.

Deussen A, Ohanyan V, Jannasch A, et al: Mechanisms of metabolic coronary flow regulation. J Mol Cell Cardiol 52:794, 2012.

Duncker DJ, Bache RJ: Regulation of coronary blood flow during exercise. Physiol Rev 88:1009, 2008.

Gehlbach BK, Geppert E: The pulmonary manifestations of left heart failure. Chest 125:669, 2004.

Guyton AC, Jones CE, Coleman TG: Circulatory Pathology: Cardiac Output and Its Regulation. Philadelphia: WB Saunders, 1973.

Hellsten Y, Nyberg M, Jensen LG, Mortensen SP: Vasodilator interactions in skeletal muscle blood flow regulation. J Physiol 590:6297, 2012.

Khand A, Fisher M, Jones J, et al: The collateral circulation of the heart in coronary total arterial occlusions in man: systematic review of assessment and pathophysiology. Am Heart J 166:941, 2013.

Koerselman J, van der Graaf Y, de Jaegere PP, Grobbee DE: Coronary collaterals: an important and underexposed aspect of coronary artery disease. Circulation 107:2507, 2003.

Lieb W, Vasan RS: Genetics of coronary artery disease. Circulation 128:1131, 2013.

Meier P, Schirmer SH, Lansky AJ, et al: The collateral circulation of the heart. BMC Med 11:143, 2013.

Reynolds HR, Hochman J: Cardiogenic shock: current concepts and improving outcomes. Circulation 117:686, 2008.

Saltin B, Mortensen SP: Inefficient functional sympatholysis is an overlooked cause of malperfusion in contracting skeletal muscle. J Physiol 590:6269, 2012.

Yellon DM, Downey JM: Preconditioning the myocardium: from cellular physiology to clinical cardiology. Physiol Rev 83:1113, 2003.



Insuficiența cardiacă

Insuficiența cardiacă este una dintre cele mai importante afecțiuni întâlnite la momentul actual în practica clinică. Aceasta poate fi consecința oricărei afecțiuni cardiace care determină reducerea funcției de pompă a inimii. Cauza este reprezentată de obicei de scăderea contractilității miocardului ca urmare a reducerii fluxului sangvin coronarian. Totuși, insuficiența cardiacă poate fi, de asemenea, consecința lezării valvelor cardiace, a presiunii pericardice, a deficitului de vitamine din grupul B, a bolilor primare ale miocardului sau a oricărei alte anomalii care determină scăderea eficienței funcției de pompă a inimii.

În acest capitol este discutată în principal insuficiența cardiacă determinată de boala cardiacă ischemică secundară obstrucției parțiale a vaselor sangvine coronariene. În Capitolul 23 sunt abordate bolile valvulare și bolile cardiace congenitale.

DINAMICA MODIFICĂRILOR CIRCULATORII ÎN INSUFICIENȚA CARDIACĂ

EFECTELE ACUTE ALE INSUFICIENȚEI CARDIACE MODERATE

Apariția bruscă a unei disfuncții cardiace, spre exemplu în cazul infarctului miocardic, conduce la scăderea imediată a funcției de pompă. Ca urmare, se produc două efecte principale: (1) scăderea debitului cardiac și (2) stagnarea sângelui la nivelul venelor, ceea ce conduce la creșterea presiunii venoase.

Modificările progresive ale eficacității funcției de pompă a inimii în diferite momente după un infarct miocardic acut sunt reprezentate grafic în **Figura 22-1**. Curba din partea superioară a acestei figuri reprezintă curba normală de funcționare, indicând faptul că în condiții de repaus debitul cardiac normal este de 5 l/min, iar presiunea din atriul drept este de 0 mmHg.

Imediat după apariția unei leziuni cardiace, nivelul curbei debitului cardiac scade semnificativ, noul debit cardiac fiind cel corespunzător curbei din partea inferioară a graficului. În câteva secunde se ajunge la o nouă stare circulatorie, căreia îi corespunde punctul B, observându-se faptul că debitul cardiac a scăzut la 2 l/min, ceea ce reprezintă aproximativ două cincimi din valoarea normală, în timp ce presiunea atrială dreaptă a crescut, ajungând la +4 mmHg, deoarece sângele venos care revine la inimă se acumulează în atriul drept. Acest debit cardiac scăzut este totuși suficient pentru a asigura supraviețuirea timp de câteva ore, însă pacientul poate prezenta lipotimie. Din fericire, această stare acută durează de obicei numai câteva secunde, deoarece reflexele nervoase simpatice sunt imediat activate și compensează într-o mare măsură afectarea cardiacă, după cum este prezentat în continuare.

Compensarea insuficienței cardiace acute de către reflexele nervoase simpatice. Când debitul cardiac scade marcat, multe dintre reflexele circulatorii discutate în Capitolul 18 sunt imediat activate. Cel mai bine cunoscut dintre acestea este *reflexul baroreceptor*, activat de scăderea presiunii arteriale. Probabil că *reflexul chemoreceptor*, *reflexul de răspuns la ischemie al sistemului nervos central* și *reflexele cu originea la nivelul cordului lezat* contribuie de asemenea la activarea sistemului nervos simpatic. Sistemul nervos simpatic devine intens stimulat în câteva secunde, iar impulsurile nervoase parasimpatice către cord sunt diminuate din cauza fenomenului de inhibiție reciprocă.

Stimularea simpatică intensă are efecte majore asupra cordului și asupra vaselor periferice. În cazurile în care întregul miocard ventricular este lezat difuz, dar este încă funcțional, stimularea simpatică susține activitatea acestuia. Dacă o regiune a miocardului este nefuncțională, iar o altă regiune este încă integră, atunci miocardul neafectat este intens stimulat de către sistemul nervos simpatic printr-un mecanism de compensare parțială. Așadar, *funcția de pompă a inimii este amplificată* ca rezultat al stimulării simpatice. Acest efect este de asemenea ilustrat în **Figura 22-1**, observându-se că după compensarea simpatică se produce o creștere de aproximativ două ori a nivelului curbei corespunzătoare debitului cardiac.

Stimularea simpatică determină de asemenea creșterea întoarcerii venoase, deoarece crește tonusul majorității vaselor sangvine ale arborelui circulator, în special la nivelul venelor, *crescând presiunea sistemică medie de umplere* până la 12-14 mmHg, cu aproape 100% mai mult decât în mod normal. După cum a fost discutat în Capitolul 20, presiunea de umplere ridicată determină amplificarea intensă a fluxului sangvin dinspre sectorul venos către inimă. În consecință, cordul lezat primește mai mult sânge decât în mod normal, iar presiunea atrială dreaptă crește suplimentar, fapt care ajută inima să

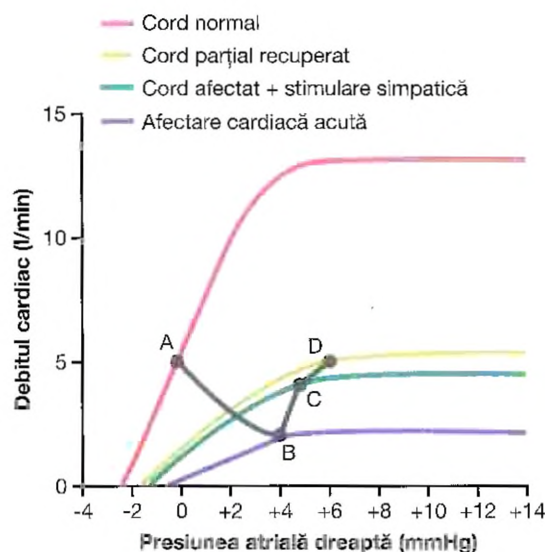


Figura 22-1. Modificările progresive ale curbei debitului cardiac după un infarct miocardic acut. Atât debitul cardiac cât și presiunea atrială dreaptă se modifică progresiv de la punctul *A* la punctul *D* (această variație este ilustrată prin *linia de culoare neagră*) pe parcursul unei perioade de câteva secunde, minute, zile și săptămâni.

pompeze cantități crescute de sânge. Așadar, în **Figura 22-1**, noua stare circulatorie este reprezentată prin punctul C, care corespunde unui debit cardiac de 4,2 l/min și unei presiuni atriale drepte de 5 mmHg.

Reflexele simpatice sunt activate maximal în aproximativ 30 de secunde. În consecință, un individ cu sindrom coronarian instalat brusc, de intensitate moderată, poate prezenta numai durere cardiacă și pierderea cunoștinței timp de câteva secunde. La scurt timp după aceea, cu ajutorul compensării realizate de reflexele simpatice, debitul cardiac poate reveni la un nivel adecvat pentru susținerea individului dacă acesta rămâne în repaus, cu toate că durerea poate persista.

FAZA CRONICĂ A INSUFICIENȚEI CARDIACE – RETENȚIA LICHIDIANĂ ȘI COMPENSAREA DEBITULUI CARDIAC

La câteva minute după producerea unui infarct miocardic acut se instalează o stare semi-cronică prelungită caracterizată în principal de două evenimente: (1) retenția lichidiană renală și (2) diverse grade de recuperare ale cordului pe parcursul unei perioade de câteva săptămâni sau luni, după cum este ilustrat prin curba de culoare verde deschis din **Figura 22-1**; acest subiect a fost discutat și în Capitolul 21.

Retenția lichidiană renală și creșterea volumului sangvin se realizează în decurs de câteva ore sau zile

Debitul cardiac scăzut are un efect profund asupra funcției renale, uneori determinând anurie, atunci când scade la 50-60% din valoarea normală. În general, debitul urinar rămâne scăzut sub valoarea normală cât timp debitul cardiac și presiunea arterială rămân la valori semnificativ scăzute față de normal; debitul urinar nu revine la normal după un infarct miocardic acut decât în momentul în care debitul cardiac și presiunea arterială cresc până la valoarea normală sau în apropierea acesteia.

Retenția lichidiană moderată poate fi benefică în insuficiența cardiacă. Numeroși cardiologi considerau că retenția lichidiană are întotdeauna un efect negativ în insuficiența cardiacă. În prezent se cunoaște însă faptul că o creștere moderată a volumului lichidian al organismului și a volumului sangvin reprezintă un factor important care contribuie la compensarea scăderii funcției de pompă a inimii prin creșterea întoarcerii venoase. Volumul sangvin crescut determină creșterea întoarcerii venoase în două moduri. În primul rând, crește presiunea sistemică medie de umplere, care conduce la *creșterea gradientului de presiune ce propulsează sângele venos către cord.* În al doilea rând, sunt destinse venele, ceea ce *reduce rezistența venoasă* și permite curgerea mai ușoară a sângelui spre cord.

În cazurile în care afectarea cardiacă nu este foarte severă, creșterea întoarcerii venoase poate compensa în totalitate scăderea capacității de pompă a inimii, astfel încât inclusiv în situația în care capacitatea de pompă este de numai 40-50% din normal, creșterea întoarcerii venoase poate asigura un debit cardiac normal cât timp persoana rămâne liniștită și în repaus.

Când capacitatea de pompă a inimii se reduce suplimentar, fluxul sangvin renal devine prea scăzut pentru ca excreția hidro-salină să egaleze aportul. În consecință, se instalează retenția lichidiană care continuă indefinit, cu excepția cazului în care se intervine prin măsuri terapeutice. Mai mult, deoarece funcția de pompă a inimii este solicitată la capacitatea maximă, *excesul lichidian nu mai are în acest caz un efect benefic* asupra circulației. În schimb, retenția lichidiană determină creșterea sarcinii cordului deja deteriorat și se produc edeme masive la nivelul întregului corp, care au consecințe nefaste și pot conduce la deces.

Efectele negative ale retenției lichidiene excesive în insuficiența cardiacă severă. Spre deosebire de efectele benefice ale retenției lichidiene moderate din insuficiența cardiacă, în insuficiența cardiacă severă, retenția masivă de lichid poate avea consecințe fiziologice importante. Acestea includ (1) creșterea sarcinii cordului deteriorat; (2) distensia marcată a cordului, cu accentuarea hipotoniei miocardului; (3) filtrarea lichidului în plămâni, cu producerea edemului pulmonar și dezoxigenarea consecutivă a sângelui; și (4) formarea de edeme masive în numeroase regiuni ale corpului. Aceste efecte nocive ale acumulării lichidiene excesive sunt discutate în secțiuni ulterioare ale capitolului de față.

Recuperarea miocardului după infarct

După lezarea bruscă a cordului prin infarct miocardic, procesele reparatorii naturale ale organismului intră imediat în acțiune pentru a restabili funcția cardiacă normală. De exemplu, în regiunile periferice ale ariei cardiace infarctizate, fluxul sangvin se reia prin vasele colaterale, astfel încât o proporție importantă a miocardului din această zonă redevine funcțională. De asemenea, regiunile neafectate ale miocardului

se hipertrofiază, compensând astfel într-o mare măsură afectarea cardiacă.

Gradul recuperării depinde de tipul leziunii cardiace și variază de la absența recuperării, până la o recuperare aproape completă. După un infarct miocardic acut, procesul de recuperare se realizează de obicei rapid pe parcursul primelor zile și săptămâni, fiind aproape complet după 5-7 săptămâni, deși un grad ușor de recuperare suplimentară poate surveni și pe parcursul lunilor următoare.

Curba debitului cardiac după recuperarea parțială. **Figura 22-1** ilustrează funcția unui cord cu recuperare parțială după aproximativ o săptămână de la un infarct miocardic. În acest timp a fost reținută în organism o cantitate considerabilă de lichid, iar întoarcerea venoasă a crescut de asemenea marcat; în consecință, presiunea din atriul drept a crescut suplimentar. Ca urmare, statusul circulator s-a modificat acum de la punctul C la punctul D, care corespunde unui debit cardiac normal de 5 l/min, însă unei presiuni atriale drepte crescute până la 6 mmHg.

Deoarece debitul cardiac a revenit la normal, eliminarea lichidiană renală a revenit de asemenea la normal, astfel încât nu se mai produce retenție de lichid, însă *volumul lichidian corporal rămâne în continuare moderat crescut din cauza lichidului reținut anterior în organism.* În consecință, cu excepția creșterii presiunii atriale drepte, reprezentată prin punctul D din această figură, în situația prezentată se poate vorbi despre normalitatea dinamicii cardiovasculare, *cu condiția ca individul respectiv să mențină starea de repaus.*

Dacă gradul recuperării cardiace este suficient de mare și dacă a fost reținut un volum lichidian adecvat, stimularea simpatică revine treptat la normal deoarece restabilirea parțială a funcției cardiace determină creșterea curbei debitului cardiac, la fel ca și stimularea simpatică. Așadar, pe parcursul recuperării funcției cardiace, pulsul rapid, tegumentele reci și paloarea, care sunt cauzate de stimularea simpatică din faza acută a insuficienței cardiace, dispar treptat.

REZUMATUL MODIFICĂRILOR CARE SE PRODUC DUPĂ INSUFICIENȚA CARDIACĂ ACUTĂ – "INSUFICIENȚA CARDIACĂ COMPENSATĂ"

Pentru a rezuma evenimentele discutate în ultimele câteva secțiuni care descriu dinamica modificărilor circulatorii după un infarct miocardic acut de intensitate moderată, etapele pot fi împărțite în (1) efectul instantaneu al leziunii cardiace; (2) compensarea efectuată de către sistemul nervos simpatic care se realizează în principal în primele 30 de secunde până la 1 minut; și (3) compensarea cronică produsă prin recuperarea parțială a funcției cardiace și prin retenția lichidiană renală. Toate aceste modificări sunt reprezentate grafic prin curba de culoare neagră din **Figura 22-1**. Progresia acestei curbe indică statusul circulator normal (punctul A), statusul după infarctul miocardic, însă înainte de activarea reflexelor simpatice (punctul B), creșterea debitului cardiac spre valoarea normală determinată de stimularea simpatică (punctul C) și revenirea, în final, a debitului cardiac în jurul valorii normale, după mai multe zile sau săptămâni, timp în care s-a realizat recuperarea parțială a funcției cardiace și retenția lichidiană (punctul D). Această stare finală este denumită *insuficiență cardiacă compensată.*

Insuficiența cardiacă compensată. Din **Figura 22-1** reiese faptul că funcția maximă de pompă a unui cord cu recuperare parțială, după cum este reprezentată prin platoul curbei de culoare verde deschis, este încă scăzută la mai puțin de jumătate față de normal. Aceasta demonstrează că o creștere a presiunii atriale drepte poate menține debitul cardiac la un nivel normal, în pofida persistenței deficitului miocardic. Astfel, numeroase persoane, în special vârstnicii, prezintă în repaus un debit cardiac normal, însă presiunea atrială dreaptă este ușor sau moderat crescută, deoarece există un grad de insuficiență cardiacă compensată. Este posibil ca aceste persoane să nu conștientizeze faptul că prezintă o leziune cardiacă, deoarece leziunea s-a produs treptat, iar compensarea s-a realizat concomitent cu fiecare etapă a afectării progresive a cordului.

În prezența insuficienței cardiace compensate, orice încercare de a efectua o activitate fizică intensă determină de obicei revenirea imediată a simptomelor insuficienței cardiace acute, deoarece cordul nu are capacitatea de a crește funcția de pompă la nivelurile necesare pentru susținerea efortului fizic. În consecință, în insuficiența cardiacă compensată *rezerva cardiacă* este redusă. Conceptul de rezervă cardiacă este discutat ulterior în acest capitol.

DINAMICA INSUFICIENȚEI CARDIACE SEVERE – INSUFICIENȚA CARDIACĂ DECOMPENSATĂ

În prezența unei leziuni cardiace severe, niciun grad de compensare, prin reflexe nervoase simpatice sau prin retenție lichidiană, nu poate determina asigurarea unui debit cardiac normal de către pompa cardiacă deficitară. În consecință, debitul cardiac nu poate crește suficient pentru realizarea unei excreții lichidiene renale normale. Astfel, retenția de lichid continuă, edemele progresează, iar în final se ajunge la deces. Situația este denumită *insuficiență cardiacă decompensată.* Așadar, una dintre principalele cauze ale insuficienței cardiace decompensate este incapacitatea cordului de a pompa suficient sânge pentru a asigura excreția renală zilnică a unor cantități adecvate de lichid.

Analiza grafică a insuficienței cardiace decompensate. **Figura 22-2** ilustrează debitul cardiac foarte scăzut, în diferite momente (punctele de la A la F), după reducerea marcată a capacității funcționale a cordului. Punctul A al acestei curbe reprezintă statusul aproximativ al circulației înainte de realizarea oricărei compensări, iar punctul B, statusul la câteva minute după ce stimularea simpatică a compensat funcția cardiacă în măsura posibilă, însă înainte ca retenția lichidiană să debuteze. În acest moment, debitul cardiac a crescut la 4 l/min, iar presiunea atrială dreaptă a crescut la 5 mmHg.

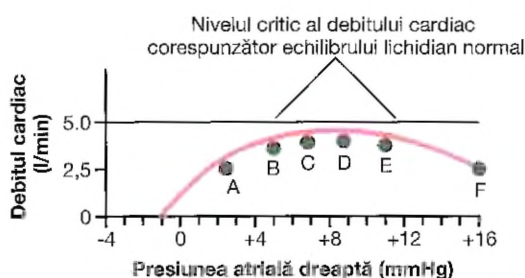


Figura 22-2. Debit cardiac foarte scăzut, care indică insuficiență cardiacă decompensată. Retenția lichidiană progresivă determină creșterea presiunii atriale drepte pe parcursul unei perioade de câteva zile, iar debitul cardiac progresează de la punctul A la punctul F, când se produce decesul.

Starea generală a pacientului pare a fi bună, însă această stare nu va rămâne stabilă, deoarece debitul cardiac nu a crescut suficient pentru a asigura excreția renală a unei cantități adecvate de lichid; în consecință, retenția lichidiană continuă și, în cele din urmă, conduce la deces. Aceste evenimente sunt explicate din punct de vedere cantitativ după cum va fi prezentat ulterior.

Se observă linia dreaptă din **Figura 22-2**, corespunzătoare unui debit cardiac de 5 l/min. Acesta este nivelul critic aproximativ al debitului cardiac, necesar în cazul unei persoane adulte normale pentru restabilirea echilibrului lichidian normal – cu alte cuvinte, pentru ca excreția renală hidro-salină să devină egală cu aportul. La orice debit cardiac situat sub acest nivel, toate mecanismele care determină retenție lichidiană (descrise anterior în capitolul curent) rămân active, iar volumul lichidian corporal crește treptat. Creșterea progresivă a volumului lichidian determină creșterea presiunii sistemice medii de umplere; în consecință, o cantitate tot mai mare de sânge de la nivelul venelor periferice revine în atriul drept, crescând astfel presiunea atrială dreaptă. După aproximativ o zi, statusul circulator se modifică, ceea ce corespunde în **Figura 22-2** trecerii de la punctul B la punctul C – în care presiunea atrială dreaptă este de 7 mmHg și debitul cardiac de 4,2 l/min. Se observă și în acest caz faptul că debitul cardiac nu este încă suficient de mare pentru a asigura o excreție renală normală; în consecință, retenția lichidiană continuă. După încă aproximativ o zi, presiunea atrială dreaptă crește la 9 mmHg, iar statusul circulator este cel corespunzător punctului D. Nici în această situație debitul cardiac nu este suficient pentru restabilirea echilibrului lichidian normal.

După alte câteva zile de retenție lichidiană, presiunea atrială dreaptă crește suplimentar, însă începe deteriorarea funcției cardiace. Această evoluție este determinată de supradistensia cordului, de edemul miocardic și de alți factori care diminuează performanța de pompă a inimii. În acest moment este evident faptul că retenția lichidiană progresivă va avea în final un efect mai mult nociv decât benefic asupra circulației. Debitul cardiac este în continuare insuficient pentru funcționarea normală a rinichilor și continuă să scadă, astfel încât retenția lichidiană nu doar continuă, ci se accelerează (se produce și scăderea presiunii arteriale). În consecință, în câteva zile, statusul circulator este cel corespunzător punctului F al curbei, în care debitul cardiac este mai mic de 2,5 l/min și presiunea atrială dreaptă are valoarea de 16 mmHg. Această stare devine incompatibilă cu viața, iar dacă lanțul evenimentelor nu mai poate fi inversat, pacientul decedează. Această stare în care insuficiența cardiacă se agravează progresiv poartă numele de *insuficiență cardiacă decompensată*.

Astfel, din această analiză se observă că imposibilitatea creșterii debitului cardiac (și a presiunii atriale) până la nivelul critic necesar pentru o funcție renală normală determină (1) retenția lichidiană progresivă a unor cantități tot mai mari de lichid, care duce la (2) creșterea progresivă a presiunii sistemice medii de umplere și (3) creșterea progresivă a presiunii atriale drepte, până când, în final, cordul este atât de destins sau de edematos încât nu mai poate pompa nici cantități moderate de sânge, ajungându-se astfel la incapacitate funcțională cardiacă completă. Din punct de vedere clinic, această stare gravă de decompensare poate fi identificată prin observarea edemelor progresive, în special a edemului pulmonar, care conduce la apariția de *raluri* crepitante în câmpurile pulmonare și la *dispnee* (sete de aer). În lipsa unui tratament adecvat, decompensarea evoluează rapid, fiind urmată la scurt timp de producerea decesului.

Tratamentul decompensării cardiace. Procesul decompensării cardiace poate fi oprit adesea prin (1) *creșterea forței contractile a inimii* prin diverse modalități terapeutice, în special prin administrarea unui medicament cardiotonic cum este *digitala*, astfel încât cordul să devină suficient de puternic pentru a putea pompa cantitățile adecvate de sânge necesare pentru redobândirea funcției normale a rinichilor sau (2) *administrarea unor medicamente diuretice pentru creșterea excreției renale* concomitent cu reducerea aportului hidro-salin, ceea ce conduce la stabilirea unui echilibru între aportul și excreția lichidiană, cu toate că debitul cardiac rămâne în continuare scăzut.

Ambele metode stopează procesul decompensării prin restabilirea echilibrului lichidian normal, astfel încât excreția de fluide este cel puțin egală cu aportul.

Mecanismul de acțiune al medicamentelor cardiotonice de tipul digitalei. Medicamentele cardiotonice, cum este digitala, administrate unei persoane cu un cord sănătos, au un efect redus de creștere a forței contractile a miocardului. Însă, când sunt administrate unei persoane cu insuficiență cardiacă cronică, aceleași medicamente pot determina uneori creșterea forței contractile a miocardului cu 50% până la 100%. În consecință, acestea reprezintă agenți terapeutici de primă linie în tratamentul insuficienței cardiace cronice.

Se consideră că digitala și alte glicozide cardiotonice cresc forța contractilă a cordului prin creșterea cantității ionilor de calciu din interiorul fibrelor musculare. Acest efect este foarte probabil cauzat de inhibiția adenozin-trifosfatazei sodiu-potasiu din membranele celulelor cardiace. Inhibiția pompei de sodiu-potasiu determină creșterea concentrației de sodiu intracelular și încetinește pompa sodiu-calciu care elimină calciu din celulă la schimb cu sodiu. Deoarece pompa

sodiu-calciu determină apariția unui gradient crescut al sodiului la nivelul membranei, acumularea intracelulară de sodiu duce la scăderea activității acesteia.

În insuficiența cardiacă, la nivelul miocardului, în reticulul sarcoplasmic nu se mai pot acumula cantități normale de calciu, iar astfel nu mai pot fi eliberați suficienți ioni de calciu în citosolul miocitelor cardiace pentru a produce contracția completă a miocardului. Efectul digitalei de a inhiba pompa de calciu și a crește concentrația ionilor de calciu în miocard asigură calciul suplimentar necesar creșterii forței de contracție a miocardului. În consecință, inhibiția moderată a acestui mecanism de pompare a calciului prin utilizarea digitalei este benefică, deoarece permite creșterea ușoară a nivelului calciului din interiorul fibrei musculare.

INSUFICIENȚA CARDIACĂ UNILATERALĂ STÂNGĂ

În secțiunile anterioare ale acestui capitol a fost considerată insuficiența cardiacă în ansamblu. Totuși, în cazul unui număr mare de pacienți, în special la cei cu insuficiență cardiacă acută instalată recent, predomină insuficiența cardiacă stângă față de insuficiența cardiacă dreaptă, rareori fiind întâlnită situația în care insuficiența cardiacă dreaptă este prezentă în absența afectării semnificative a inimii stângi.

În insuficiența cardiacă stângă și în absența afectării concomitente a inimii drepte, pomparea sângelui la nivelul plămânilor continuă în mod normal, în timp ce inima stângă nu mai pompează adecvat sângele în circulația sistemică. În consecință, *presiunea pulmonară medie de umplere* crește din cauza transferului unor volume sangvine mari în circulația pulmonară.

Pe măsură ce crește volumul sangvin pulmonar, crește și presiunea capilară pulmonară, iar dacă aceasta depășește o valoare egală cu presiunea coloid-osmotică a plasmei, de aproximativ 28 mmHg, se produce filtrarea lichidului din capilare în spațiile interstițiale pulmonare și în alveole, cu apariția edemului pulmonar.

Astfel, cele mai importante aspecte ale insuficienței cardiace stângi sunt *congestia vaselor pulmonare* și *edemul pulmonar*. În insuficiența cardiacă stângă acută severă, edemul pulmonar se produce uneori atât de rapid, încât poate determina decesul prin sufocare în 20-30 de minute, situație discutată în detaliu ulterior în acest capitol.

INSUFICIENȚA CARDIACĂ CU DEBIT CARDIAC SCĂZUT – ȘOCUL CARDIOGEN

În numeroase cazuri, după un infarct miocardic acut și frecvent după perioade prelungite de deteriorare lent-progresivă a funcției cardiace, cordul nu mai poate pompa nici volumul sangvin minim necesar pentru menținerea viabilității organismului. În consecință, se produce deteriorarea generală a țesuturilor, urmată adesea de deces în câteva ore până la câteva zile. Tabloul clinic este specific șocului circulator, după cum este explicat în Capitolul 24. Din cauza deficitului nutrițional, deteriorarea se produce și la nivelul sistemului cardiovascular (alături de restul organismului), ceea ce precipită decesul. Sindromul de șoc circulator determinat de insuficiența de pompă a inimii este denumit *șoc cardiogen* sau *șoc cardiac*. După instalarea șocului cardiogen, rata supraviețuirii este de obicei mai mică de 30%, chiar și în prezența unei îngrijiri medicale adecvate.

Cercul vicios al deteriorării cardiace în șocul cardiogen. Discuția despre șocul circulator din Capitolul 24 pune accentul pe afectarea progresivă a cordului atunci când fluxul sangvin coronarian se reduce în timpul șocului. Așadar, presiunea arterială scăzută prezentă în timpul șocului reduce suplimentar aportul sangvin coronarian. Aceasta conduce la scăderea forței contractile a cordului, rezultatul fiind scăderea și mai accentuată a presiunii arteriale, cu agravarea consecutivă a șocului, procesul transformându-se în cele din urmă într-un cerc vicios al deteriorării cardiace. În șocul cardiogen determinat de infarctul miocardic, această problemă este complicată semnificativ de obstrucția coronariană preexistentă. De exemplu, în cazul unui cord sănătos, presiunea arterială trebuie să scadă sub 45 mmHg înainte de apariția deteriorării funcționale cardiace. Însă, în cazul unui cord cu obstrucție a unui vas coronar principal, deteriorarea debutează când presiunea arterială coronariană scade sub 80-90 mmHg. Cu alte cuvinte, inclusiv o mică reducere a presiunii arteriale poate declanșa cercul vicios al deteriorării cardiace. Din acest motiv, în cadrul tratamentului infarctului miocardic este extrem de importantă prevenirea episoadelor de hipotensiune, indiferent de durata acestora.

Fiziologia tratamentului. Frecvent decesul poate surveni prin șoc cardiogen înainte ca diferitele procese compensatorii să poată readuce debitul cardiac (și presiunea arterială) la valori compatibile cu viața. În consecință, tratamentul acestei afecțiuni reprezintă una dintre cele mai importante probleme ale managementului infarctului miocardic acut.

Administrarea imediată a digitalei are ca scop susținerea funcției contractile a cordului, în situațiile în care miocardul ventricular prezintă semne de deteriorare. De asemenea, sunt utilizate perfuzii cu sânge integral, plasmă sau medicamente care cresc presiunea sangvină, cu scopul de a menține presiunea arterială. Dacă presiunea arterială crește la un nivel satisfăcător, fluxul sangvin coronarian crește suficient pentru a împiedica inițierea cercului vicios al deteriorării cardiace. Aceasta oferă suficient timp mecanismelor compensatorii circulatorii pentru a corecta șocul.

Au fost obținute succese modeste în salvarea pacienților cu șoc cardiogen prin aplicarea uneia dintre următoarele proceduri: (1) îndepărtarea chirurgicală a trombului de la nivelul arterei coronare, asociată frecvent cu realizarea unui by-pass coronarian sau (2) cateterizarea arterei coronare stenozate, urmată de perfuzarea de *streptokinază* sau de *activator tisular al plasminogenului*, care realizează dizolvarea trombului. Rezultatele sunt spectaculoase dacă aceste măsuri sunt inițiate în prima oră de la instalarea

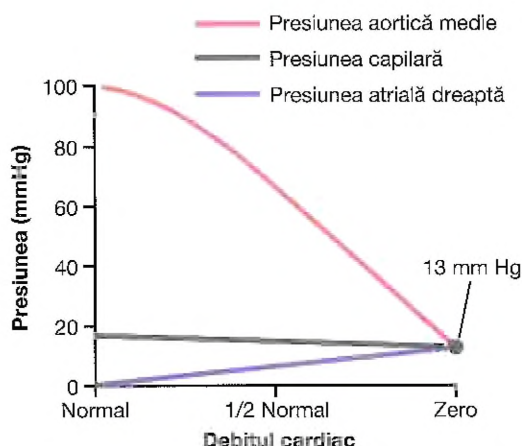


Figura 22-3. Modificările progresive ale presiunii aortice medii, presiunii capilare periferice și presiunii atriale drepte, pe măsură ce debitul cardiac scade de la valoarea normală la zero.

șocului cardiogen, însă în cazul inițierii după 3 ore beneficiile sunt minime sau nule.

EDEMUL LA PACIENȚII CU INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ

Insuficiența cardiacă acută nu determină imediat apariția edemelor periferice. Insuficiența cardiacă *stângă* acută poate determina congestie pulmonară masivă și rapidă, însoțită de apariția *edemului pulmonar* și uneori de producerea decesului într-un interval de câteva minute sau ore.

Totuși, atât insuficiența cardiacă stângă, cât și insuficiența cardiacă dreaptă determină foarte lent apariția *edemelor periferice*. Explicația acestei afirmații poate fi dedusă din **Figura 22-3**. Când funcția de pompă a unui cord anterior sănătos se deteriorează brusc, presiunea aortică scade, iar presiunea atrială dreaptă crește. Pe măsură ce debitul cardiac se apropie de zero, cele două presiuni se apropie de valoarea de echilibru de aproximativ 13 mmHg. Presiunea capilară scade de asemenea de la valoarea normală de 17 mmHg până la noua presiune de echilibru de 13 mmHg. Astfel, *insuficiența cardiacă acută severă determină frecvent scăderea presiunii capilare periferice și nu creșterea acesteia*. În consecință, atât experimentele efectuate pe animale, cât și studiile efectuate la subiecți umani demonstrează faptul că insuficiența cardiacă acută nu determină aproape niciodată apariția imediată a edemelor periferice.

RETENȚIA LICHIDIANĂ RENALĂ PE TERMEN LUNG – CAUZA EDEMELOR PERIFERICE ÎN INSUFICIENȚA CARDIACĂ PERSISTENTĂ

După aproximativ o zi de la instalarea insuficienței cardiace globale sau a insuficienței cardiace drepte începe formarea edemelor periferice, predominant *din cauza retenției lichidiene la nivel renal*. Retenția de lichid conduce la creșterea presiunii sistemice medii de umplere, ceea ce determină creșterea întoarcerii venoase. În consecință, presiunea atrială dreaptă crește suplimentar, iar presiunea arterială revine la normal. Astfel, *presiunea capilară crește marcat în această situație*, cauzând difuziunea lichidului în țesuturi și apariția unor edeme masive.

Se cunosc câteva cauze ale scăderii debitului urinar în timpul insuficienței cardiace:

1. **Scăderea ratei de filtrare glomerulară.** Reducerea debitului cardiac conduce la scăderea presiunii glomerulare renale din cauza (a) *scăderii presiunii arteriale* și (b) *constricției simpatice intense a arteriolelor renale aferente*. În consecință, cu excepția formelor ușoare de insuficiență cardiacă, rata filtrării glomerulare scade. Din prezentarea funcției renale în Capitolele 27-30 reiese clar faptul că *o diminuare ușoară a filtrării glomerulare determină frecvent reducerea marcată a debitului urinar*. Când debitul cardiac scade până la aproximativ jumătate din valoarea normală, consecința poate fi anuria aproape completă.
2. **Activarea sistemului renină-angiotensină și creșterea reabsorbției hidro-saline la nivelul tubulilor renali.** Scăderea fluxului sangvin renal determină creșterea marcată a *secreției renale de renină*, iar aceasta conduce la *formarea de angiotensină II*, după cum a fost descris în Capitolul 19. Angiotensina II acționează prin efect direct asupra arteriolelor renale și reduce suplimentar fluxul sangvin renal, ceea ce conduce la scăderea presiunii în capilarele peritubulare renale, cu favorizarea puternică a reabsorbției tubulare hidro-saline. Angiotensina II are un efect direct și asupra celulelor epiteliale tubulare renale, stimulând reabsorbția hidro-salină. De aceea, eliminarea hidro-salină urinară scade marcat, iar cantități mari de sare și apă se acumulează în sânge și în lichidele interstițiale la nivelul întregului corp.
3. **Creșterea secreției de aldosteron.** În faza cronică a insuficienței cardiace, corticosuprarenala secretă cantități crescute de aldosteron. Acesta este rezultatul efectului angiotensinei de stimulare a secreției corticosuprarenaliene de aldosteron. Însă creșterea secreției de aldosteron este și consecința parțială a creșterii concentrației plasmatice a ionilor de potasiu. Excesul ionilor de potasiu reprezintă unul dintre cei mai puternici stimuli cunoscuți ai secreției de aldosteron, iar concentrația ionilor de potasiu crește ca răspuns la reducerea funcției renale din insuficiența cardiacă. Nivelul ridicat al aldosteronului determină creșterea reabsorbției ionilor de sodiu la nivelul tubulilor renali. Aceasta conduce la creșterea secundară a reabsorbției hidrice din două motive. În primul rând, pe măsură ce ionii de sodiu sunt reabsorbiți, se reduce presiunea osmotică tubulară renală și crește presiunea osmotică a fluidelor renale interstițiale; aceste modificări favorizează trecerea apei în sânge prin osmoză. În al doilea rând, ionii de sodiu absorbiți și

anionii transportați împreună cu aceștia, în principal ionii de clor, determină creșterea presiunii osmotice a lichidelor extracelulare la nivelul întregului corp. Aceasta activează secreția de *hormon antidiuretic* de către sistemul hipotalamus-hipofiză posterioară (discutat în Capitolul 30). Hormonul antidiuretic determină la rândul său creșterea marcată a reabsorbției tubulare de apă.

4. **Activarea sistemului nervos simpatic.** Așa cum a fost prezentat anterior, insuficiența cardiacă determină activarea intensă a sistemului nervos simpatic, care conduce la retenție hidro-salină renală printr-o serie de efecte: (a) constricția arteriolelor aferente renale, prin care este redusă rata filtrării glomerulare; (b) stimularea reabsorbției tubulare de sare și apă prin activarea receptorilor alfa-adrenergici de la nivelul celulelor epiteliale tubulare; (c) stimularea eliberării de renină și a producerii de angiotensină II, prin care este crescută reabsorbția tubulară renală; și (d) stimularea eliberării hormonului antidiuretic din hipofiza posterioară, care determină ulterior creșterea reabsorbției tubulare a apei. Aceste efecte ale stimulării simpatice sunt descrise detaliat în Capitolele 27 și 28.

Rolul factorului natriuretic atrial în întârzierea instalării decompensării cardiace. *Factorul natriuretic atrial (ANF)* este un hormon eliberat de pereții atriali atunci când aceștia sunt destinși. Deoarece insuficiența cardiacă determină aproape întotdeauna creșterea marcată a presiunii atât la nivelul atriului drept, cât și la nivelul atriului stâng, odată cu destinderea pereților atriali, nivelurile circulante ale ANF pot crește de cinci până la zece ori în insuficiența cardiacă severă. ANF are la rândul său un efect direct asupra rinichilor, determinând creșterea excreției hidro-saline. Ca urmare, ANF are un rol care contribuie la prevenirea apariției simptomelor congestive extreme determinate de insuficiența cardiacă. Efectele renale ale ANF sunt discutate în Capitolele 28 și 30.

EDEMUL PULMONAR ACUT ÎN INSUFICIENȚA CARDIACĂ TERMINALĂ – UN ALT CERC VICIOS LETAL

O cauză frecventă a decesului la pacienții cu insuficiență cardiacă instalată de mult timp este *edemul pulmonar acut.* Când edemul pulmonar acut apare în absența unei leziuni cardiace recente, de obicei se produce prin supraîncărcarea temporară a cordului, de exemplu în timpul unei activități fizice intense, al unui episod emoțional sau, uneori, în cazul unei răceli puternice. Se consideră că edemul pulmonar acut este rezultatul următorului cerc vicios:

1. Creșterea temporară a încărcării ventriculului stâng deja slăbit inițiază cercul vicios. Datorită capacității limitate de pompă a inimii stângi, sângele începe să stagneze la nivel pulmonar.
2. Volumul sangvin pulmonar crescut determină creșterea presiunii capilare pulmonare, iar o cantitate mică de lichid transsudează în spațiile interstițiale și în alveole.
3. Creșterea cantității de lichid din plămâni determină reducerea gradului de oxigenare a sângelui.
4. Scăderea oxigenării sângelui agravează disfuncția cardiacă și, de asemenea, produce vasodilatație periferică.
5. Vasodilatația periferică determină creșterea întoarcerii venoase din circulația periferică.
6. Creșterea întoarcerii venoase conduce la creșterea cantității de sânge stagnant la nivel pulmonar, cu amplificarea transsudării lichidiene, agravarea desaturării arteriale de oxigen, creșterea întoarcerii venoase și așa mai departe. Astfel, se creează un cerc vicios.

Când acest cerc vicios a progresat dincolo de un anumit punct critic, va continua până la decesul pacientului, cu excepția cazului în care sunt instituite măsuri terapeutice de urgență în minutele următoare. Măsurile terapeutice extreme care pot inversa procesul și pot salva viața pacientului includ următoarele:

1. Plasarea de garouri la ambele brațe și la ambele membre inferioare pentru a sechestra o cantitate cât mai mare de sânge la nivelul venelor și pentru a reduce astfel încărcarea ventriculului stâng.
2. Administrarea unui diuretic cu acțiune rapidă, precum furosemidul, care induce eliminarea rapidă a lichidului din organism.
3. Administrarea de oxigen pur pentru combaterea saturației scăzute în oxigen, a deteriorării cardiace și a vasodilatației periferice.
4. Administrarea unui medicament cardiotonic cu acțiune rapidă, precum digitala, pentru a crește contractilitatea cordului.

Acest cerc vicios caracteristic edemului pulmonar acut poate progresa atât de rapid încât decesul poate surveni într-un interval de 20 de minute până la o oră. În consecință, pentru a asigura succesul oricărei intervenții, aceasta trebuie instituită imediat.

REZERVA CARDIACĂ

Procentul maxim cu care debitul cardiac poate crește peste valoarea normală este denumit *rezervă cardiacă.* Astfel, la un adult tânăr sănătos, rezerva cardiacă este de 300 până la 400%. La atleți, poate ajunge ocazional până la 500-600% sau mai mult. Însă, în insuficiența cardiacă severă nu există rezervă cardiacă. Exemplu de rezervă cardiacă normală: în timpul activității fizice intense, debitul cardiac al unui adult tânăr sănătos poate crește de aproximativ cinci ori față de nivelul normal – aceasta reprezintă o creștere de 400% – așadar, *rezerva cardiacă este de 400%.*

Orice factor care afectează funcția de pompă a inimii determină reducerea rezervei cardiace. Acest efect poate fi rezultatul bolii cardiace ischemice, al afectării primare a miocardului, al deficitului de vitamine care afectează miocardul, al lezării fizice a miocardului, al bolilor valvulare cardiace, precum și al altor factori, dintre care unii sunt prezentați în **Figura 22-4**.

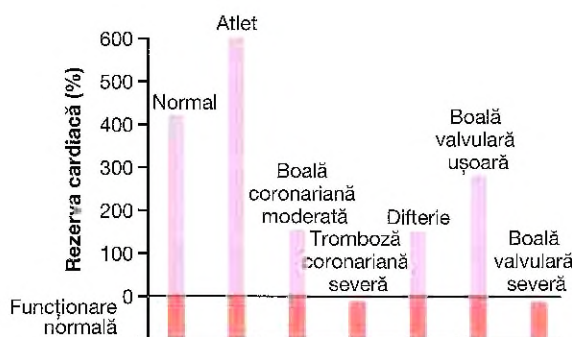


Figura 22-4. Rezerva cardiacă în diferite situații; în două dintre afecțiuni se observă că rezerva scade sub valoarea zero.

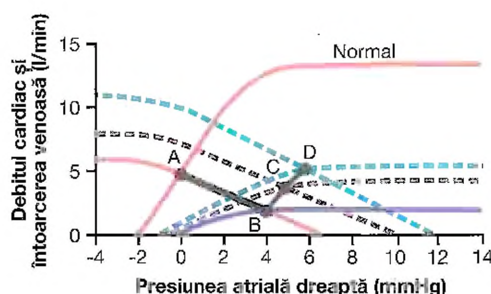


Figura 22-5. Modificările progresive ale debitului cardiac și ale presiunii atriale drepte pe parcursul diferitelor stadii ale insuficienței cardiace.

Diagnosticul de rezervă cardiacă scăzută – testul de efort. Cât timp persoanele cu rezervă cardiacă scăzută rămân în repaus, nu vor prezenta simptome semnificative ale afecțiunii cardiace. Totuși, diagnosticul de rezervă cardiacă scăzută poate fi stabilit cu ușurință cu ajutorul testului covorului rulant sau prin urcarea și coborârea unor trepte, oricare dintre aceste două tipuri de activitate determinând creșterea importantă a debitului cardiac. Sarcina cardiacă crescută epuizează rapid mica rezervă disponibilă, iar în scurt timp debitul cardiac nu mai poate crește suficient pentru a susține noul nivel de activitate al organismului. Efectele acute sunt următoarele:

1. Dificultăți de respirație (dispnee) care apar imediat și uneori au intensitate extremă, acestea fiind cauzate de incapacitatea inimii de a pompa suficient sânge spre țesuturi, cu apariția consecutivă a ischemiei tisulare și a senzației de sete de aer.
2. Oboseală musculară extremă cauzată de ischemia musculară, cu limitarea capacității persoanei de a continua exercițiul.
3. Creșterea marcată a frecvenței cardiace cauzată de activarea intensă a mecanismelor reflexe cardiace, în încercarea de a crește debitul cardiac insuficient.

Testele de efort reprezintă o componentă a arsenalului de investigații al medicului cardiolog. Aceste teste substituie măsurătorile debitului cardiac, care, în majoritatea cazurilor, nu pot fi realizate cu ușurință.

METODA CANTITATIVĂ (GRAFICĂ) PENTRU ANALIZA INSUFICIENȚEI CARDIACE

Deși este posibilă înțelegerea majorității principiilor generale ale insuficienței cardiace utilizând în principal o abordare calitativă, după cum s-a procedat în subcapitolele precedente, importanța diferiților factori care contribuie la insuficiența cardiacă poate fi înțeleasă în profunzime prin utilizarea unor abordări cantitative. O astfel de abordare este metoda grafică pentru analiza reglării debitului cardiac, prezentată în Capitolul 20. În secțiunile următoare din acest capitol sunt analizate mai multe aspecte ale insuficienței cardiace utilizând această tehnică grafică.

Analiza grafică a insuficienței cardiace acute și a compensării cronice

Figura 22-5 ilustrează *curbele debitului cardiac* și *întoarcerii venoase* corespunzătoare diferitelor stadii ale insuficienței cardiace. Cele două curbe care trec prin punctul A sunt (1) *curba debitului cardiac normal* și (2) *curba întoarcerii venoase normale*. După cum a fost subliniat în Capitolul 20, există un singur punct pe fiecare dintre aceste curbe în care sistemul circulator poate funcționa. Acesta este punctul A, care corespunde intersecției celor două curbe. În consecință, statusul circulator normal se caracterizează printr-un debit cardiac și o întoarcere venoasă de 5 l/min, la o presiune atrială dreaptă de 0 mmHg.

Infarctul miocardic acut determină scăderea curbei debitului cardiac. Pe parcursul primelor câteva secunde după un infarct miocardic cu grad moderat de severitate, curba debitului cardiac scade, devenind *curba din partea inferioară a figurii*. În aceste câteve secunde, curba întoarcerii venoase nu s-a modificat, deoarece sistemul circulator periferic funcționează încă normal. În consecință, noul status circulator este cel corespunzător punctului B, în care curba noului debit cardiac intersectează curba întoarcerii venoase normale. Astfel, presiunea atrială dreaptă crește imediat la 4 mmHg, în timp ce debitul cardiac scade la 2 l/min.

Reflexele simpatice determină creșterea curbelor debitului cardiac și întoarcerii venoase. În următoarele 30 de secunde, reflexele simpatice devin extrem de active. Ele afectează atât curba debitului cardiac, cât și curba întoarcerii venoase, crescându-le pe amândouă. Stimularea simpatică poate crește nivelul de platou al curbei debitului cardiac cu până la 30-100%. De asemenea, poate determina creșterea presiunii sistemice medii de umplere (ilustrată prin punctul în care curba întoarcerii venoase intersectează axa zero a întoarcerii venoase) cu câțiva mmHg – în această figură, de la o valoare normală de 7 mmHg până la 10 mmHg. Această creștere a presiunii sistemice medii de umplere deplasează întreaga curbă a întoarcerii venoase către dreapta și în sens ascendent. Noile curbe ale debitului cardiac și ale întoarcerii venoase sunt echilibrate acum în punctul C, căruia îi corespunde o presiune atrială dreaptă de +5 mmHg și un debit cardiac de 4 l/min.

Compensarea pe parcursul următoarelor câteva zile determină creșterea suplimentară a curbelor debitului cardiac și întoarcerii venoase. Pe parcursul săptămânii următoare, curbele debitului cardiac și întoarcerii venoase cresc și mai mult ca urmare a (1) recuperării parțiale a funcției cardiace și (2) retenției hidro-saline renale, care determină creșterea și mai accentuată a presiunii sistemice medii de umplere – de data aceasta până la +12 mmHg. Cele două curbe modificate sunt echilibrate acum în punctul D. Astfel, debitul cardiac a revenit la normal. Presiunea atrială dreaptă a crescut însă suplimentar, până la +6 mmHg. Deoarece debitul cardiac este acum normal, debitul renal este de asemenea normal, astfel încât a fost atinsă o nouă stare de echilibru lichidian. Statusul sistemului circulator corespunde punctului D și rămâne stabil, cu un debit cardiac normal și o presiune atrială dreaptă ridicată, până în momentul în care un factor extrinsec adițional va determina modificarea curbei debitului cardiac sau a întoarcerii venoase.

Utilizând această tehnică de analiză, se poate deduce importanța retenției lichidiene moderate și modul în care aceasta conduce în cele din urmă la o nouă stare de echilibru a circulației în cazul insuficienței cardiace ușoare până la moderate. De asemenea, se poate observa și interrelația dintre presiunea sistemică medie de umplere și funcția de pompă a inimii corespunzătoare diverselor grade ale insuficienței cardiace.

Se remarcă faptul că evenimentele descrise în **Figura 22-5** sunt aceleași cu cele prezentate în **Figura 22-1**, însă în **Figura 22-5** prezentarea este realizată într-o manieră cantitativă.

Analiza grafică a insuficienței cardiace "decompensate"

Curba de culoare neagră din **Figura 22-6**, corespunzătoare debitului cardiac, este aceeași cu cea prezentată în **Figura 22-2**, o curbă foarte aplatizată, corespunzătoare unui grad maxim de recuperare pentru cordul analizat. În **Figura 22-6** au fost adăugate curbele întoarcerii venoase corespunzătoare unor valori înregistrate în zilele care au urmat scăderii acute a curbei debitului cardiac la acest nivel minim. În punctul A, curba debitului cardiac intersectează curba întoarcerii venoase normale, acestui punct corespunzându-i un debit de aproximativ 3 l/min. Totuși, stimularea simpatică activată din cauza debitului cardiac scăzut determină în 30 de secunde creșterea presiunii sistemice medii de umplere de la 7 la 10,5 mmHg. Aceasta deplasează curba întoarcerii venoase către dreapta și în sens ascendent, noua curbă fiind denumită "compensare autonomă". Astfel, între noua curbă a întoarcerii venoase și curba debitului cardiac echivalența se realizează în punctul B. Debitul cardiac a crescut până la valoarea de 4 l/min, însă cu prețul creșterii suplimentare a presiunii atriale drepte la 5 mmHg.

Debitul cardiac de 4 l/min este încă insuficient pentru a permite funcționarea normală a rinichilor. În consecință, retenția lichidiană continuă, iar presiunea sistemică medie de umplere crește de la 10,5 până la aproape 13 mmHg. În situația de față, curba întoarcerii venoase este cea etichetată "Ziua 2", echilibrul între aceasta și curba debitului cardiac realizându-se în punctul C. Debitul cardiac crește la 4,2 l/min, iar presiunea atrială dreaptă la 7 mmHg.

Pe parcursul zilelor următoare, debitul cardiac nu crește niciodată suficient pentru restabilirea funcției renale normale. Retenția lichidiană continuă, presiunea sistemică medie de umplere crește treptat, curba întoarcerii venoase continuă să se deplaseze spre dreapta, iar punctul de echilibru situat la intersecția curbelor întoarcerii venoase și a debitului cardiac se deplasează de asemenea spre punctul D, apoi către punctul E și în final ajunge în punctul F. Procesul de echilibrare avansează pe panta descendentă a curbei debitului cardiac, astfel încât retenția continuă de lichid determină agravarea edemului cardiac și are un efect negativ asupra debitului cardiac. Situația se deteriorează accelerat până la producerea decesului.

Astfel, "decompensarea" se produce deoarece curba debitului cardiac nu se ridică niciodată până la nivelul critic de 5 l/min necesar pentru restabilirea excreției renale normale, care este imperativă pentru realizarea echilibrului între aportul și excreția de fluide.

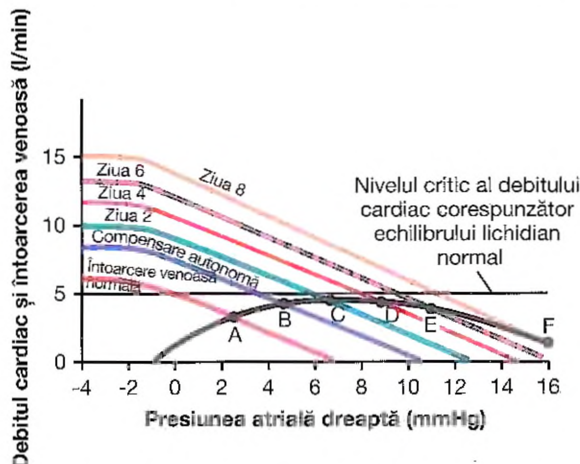


Figura 22-6. Analiză grafică a decompensării cardiace, observându-se translația progresivă spre dreapta a curbei întoarcerii venoase, din cauza retenției lichidiene continue.

Tratamentul cu digitală al bolii cardiace decompensate. Să presupunem că etapa decompensării a ajuns deja în punctul E din **Figura 22-6** și să analizăm același punct E din

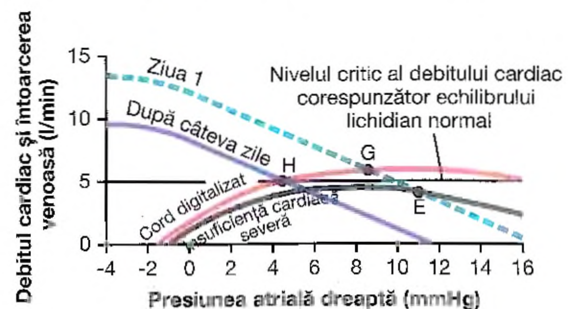


Figura 22-7. Tratamentul bolii cardiace decompensate; se observă efectul digitalei de ascensionare a curbei debitului cardiac, fapt care conduce la creșterea debitului urinar și la deplasarea progresivă spre stânga a curbei întoarcerii venoase.

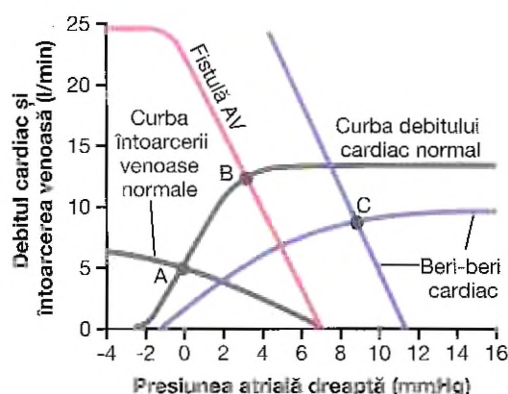


Figura 22-8. Analiză grafică a două tipuri de afecțiuni care pot produce insuficiență cardiacă cu debit crescut: (1) fistulă arteriovenoasă *(AV)* și (2) afectarea cardiacă din cadrul bolii beri-beri.

Figura 22-7. În acest moment se administrează digitală pentru creșterea forței de contracție a cordului. Aceasta determină ascensionarea curbei debitului cardiac până la nivelul din **Figura 22-7**, fără a produce însă o modificare imediată a curbei întoarcerii venoase. În consecință, intersecția dintre noua curbă a debitului cardiac și curba întoarcerii venoase se realizează în punctul G. Debitul cardiac este acum de 5,7 l/min, o valoare mai mare decât nivelul critic de 5 litri pe minut necesar pentru excreția renală normală de urină. În consecință, excreția renală de lichid depășește valoarea normală, fiind urmată de apariția *diurezei*, un efect terapeutic binecunoscut al digitalei.

Eliminarea progresivă de lichid pe parcursul unei perioade de mai multe zile reduce presiunea sistemică medie de umplere până la valoarea de 11,5 mmHg, iar noua curbă a întoarcerii venoase este etichetată "După câteva zile". Această curbă intersectează curba debitului cardiac corespunzătoare cordului digitalizat în punctul H, căruia îi corespunde un debit de 5 l/min și o presiune atrială dreaptă de 4,6 mmHg. Acest debit cardiac este exact debitul necesar pentru un echilibru lichidian normal. Așadar, volumul lichidian rămâne staționar. În consecință, sistemul circulator este stabilizat, sau, cu alte cuvinte, decompensarea insuficienței cardiace a fost "compensată". Altfel spus, statusul de echilibru al circulației este definit de punctul de intersecție a trei curbe: curba debitului cardiac, curba întoarcerii venoase și nivelul critic al echilibrului lichidian normal. Mecanismele compensatorii stabilizează automat circulația atunci când toate cele trei curbe se intersectează în același punct.

Analiza grafică a insuficienței cardiace cu debit crescut

Figura 22-8 reprezintă o analiză a două tipuri de insuficiență cardiacă cu debit crescut. Unul dintre acestea este determinat de o *fistulă arteriovenoasă* care supraîncarcă inima din cauza întoarcerii venoase excesive, deși capacitatea de pompă a inimii nu este afectată. Celălalt tip de insuficiență cardiacă este determinat de boala *beri-beri*, în cadrul căreia întoarcerea venoasă este semnificativ crescută din cauza diminuării rezistenței vasculare sistemice, însă cu reducerea simultană a capacității de pompă a inimii.

Fistula arteriovenoasă. Curbele "normale" din **Figura 22-8** corespund unui debit cardiac normal și unei întoarceri venoase normale. Acestea se intersectează în punctul A, căruia îi corespunde un debit cardiac normal de 5 l/min și o presiune atrială dreaptă normală de 0 mmHg.

Să presupunem că rezistența sistemică (*rezistența periferică totală*) scade extrem de mult ca urmare a creării unei fistule arteriovenoase mari (o comunicare directă între o arteră și o venă, ambele de calibru mare). Curba întoarcerii venoase se rotește ascendent și devine curba denumită "Fistula AV". Această curbă a întoarcerii venoase intersectează curba debitului cardiac normal în punctul B, căruia îi corespunde un debit cardiac de 12,5 l/min și o presiune atrială dreaptă de 3 mmHg. Astfel, debitul cardiac crește semnificativ, presiunea atrială dreaptă este ușor crescută și sunt prezente semne ușoare de congestie periferică. La încercarea de a efectua o activitate fizică, rezerva cardiacă este diminuată, deoarece inima funcționează deja la capacitate maximă pentru a pompa o cantitate suplimentară de sânge prin fistula arteriovenoasă. Această tulburare este similară unei stări de insuficiență și este denumită *insuficiență cardiacă cu debit crescut*, însă, în realitate, cordul este supraîncărcat din cauza întoarcerii venoase excesive.

Boala beri-beri. **Figura 22-8** ilustrează modificările aproximative ale curbelor debitului cardiac și întoarcerii venoase determinate de boala *beri-beri*. Nivelul redus al curbei debitului cardiac este determinat de scăderea contractilității cordului ca rezultat al avitaminozei (predominant al deficitului de tiamină) care produce sindromul beri-beri. Scăderea contractilității miocardului a condus la reducerea fluxului sangvin renal. În consecință, rinichii au determinat reținerea unei cantități importante de lichid corporal în exces, fapt ce a condus la creșterea presiunii sistemice medii de umplere (reprezentată de noul punct de intersecție între curba întoarcerii venoase și nivelul zero al curbei debitului cardiac), de la valoarea normală de 7 mmHg până la 11 mmHg. Aceasta a deplasat curba întoarcerii venoase către dreapta. În final, curba întoarcerii venoase s-a rotit ascendent față de aspectul său normal, deoarece avitaminoza a determinat dilatarea vaselor periferice, așa cum a fost explicat în Capitolul 17.

Cele două curbe de culoare albastră (curba debitului cardiac și curba întoarcerii venoase) se intersectează în punctul C, care descrie statusul circulator în boala beri-beri și căruia îi corespunde o presiune atrială dreaptă de 9 mmHg și un debit cardiac cu aproximativ 65% mai mare decât în mod normal; acest debit crescut este menținut în pofida scăderii contractilității miocardului, după cum este ilustrat prin nivelul de platou scăzut al curbei debitului cardiac.

Bibliografie

Andrew P: Diastolic heart failure demystified. Chest 124:744, 2003.

Bayeva M, Gheorghiade M, Ardehali H: Mitochondria as a therapeutic target in heart failure. J Am Coll Cardiol 61:599, 2013.

Bers DM: Altered cardiac myocyte Ca regulation in heart failure. Physiology (Bethesda) 21:380, 2006.

Braunwald E: Biomarkers in heart failure. N Engl J Med 358:2148, 2008.

Burchfield JS, Xie M, Hill JA: Pathological ventricular remodeling: mechanisms: part 1 of 2. Circulation 128:388, 2013.

Cahill TJ, Ashrafian H, Watkins H: Genetic cardiomyopathies causing heart failure. Circ Res 113:660, 2013.

Despa S, Bers DM: Na^+ transport in the normal and failing heart—remember the balance. J Mol Cell Cardiol 61:2, 2013.

Doenst T, Nguyen TD, Abel ED: Cardiac metabolism in heart failure: implications beyond ATP production. Circ Res 113:709, 2013.

Guyton AC, Jones CE, Coleman TG: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation. Philadelphia: WB Saunders, 1973.

Kirk JA, Kass DA: Electromechanical dyssynchrony and resynchronization of the failing heart. Circ Res 113:765, 2013.

Luo M, Anderson ME: Mechanisms of altered Ca^{2+} handling in heart failure. Circ Res 113:690, 2013.

Lymperopoulos A, Rengo G, Koch WJ: Adrenergic nervous system in heart failure: pathophysiology and therapy. Circ Res 113:739, 2013.

McNally EM, Golbus JR, Puckelwartz MJ: Genetic mutations and mechanisms in dilated cardiomyopathy. J Clin Invest 123:19, 2013.

Morita H, Seidman J, Seidman CE: Genetic causes of human heart failure. J Clin Invest 115:518, 2005.

Nickel A, Löffler J, Maack C: Myocardial energetics in heart failure. Basic Res Cardiol 108:358, 2013.

Reynolds HR, Hochman JS: Cardiogenic shock: current concepts and improving outcomes. Circulation 117:686, 2008.

Roger VL: Epidemiology of heart failure. Circ Res 113:646, 2013.

Spinale FG, Zile MR: Integrating the myocardial matrix into heart failure recognition and management. Circ Res 113:725, 2013.

Spodick DH: Acute cardiac tamponade. N Engl J Med 349:684, 2003.

Willis MS, Patterson C: Proteotoxicity and cardiac dysfunction—Alzheimer's disease of the heart? N Engl J Med 368:455, 2013.

Zile MR, Brutsaert DL: New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I: diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. Circulation 105:1387, 2002.



Valvele cardiace și zgomotele cardiace; defectele valvulare și afecțiunile cardiace congenitale

Funcțiile valvelor cardiace au fost discutate în Capitolul 9, unde s-a subliniat faptul că *închiderea* acestora generează sunete audibile. În mod normal, deschiderea valvelor nu produce niciun sunet perceptibil. În acest capitol sunt abordați inițial factorii care generează zgomotele cardiace în condiții normale și anormale. Ulterior sunt discutate modificările globale care au loc la nivelul sistemului circulator, provocate de prezența afecțiunilor valvulare sau a bolilor cardiace congenitale.

ZGOMOTELE CARDIACE

ZGOMOTELE CARDIACE NORMALE

La auscultația unui cord normal cu stetoscopul este perceput de obicei un sunet descris ca "lub, dub, lub, dub". Componenta "lub" este asociată cu închiderea valvelor atrioventriculare (A-V), la debutul sistolei, iar componenta "dub" este asociată cu închiderea valvelor semilunare (aortică și pulmonară), la finalul sistolei. Sunetul "lub" este denumit *primul zgomot cardiac*, iar sunetul "dub" este denumit *al doilea zgomot cardiac*, deoarece se consideră că ciclul normal de pompare al cordului debutează când valvele A-V se închid la începutul sistolei ventriculare.

Primul zgomot cardiac este asociat cu închiderea valvelor atrioventriculare. Inițial, prezența zgomotelor cardiace a fost explicată prin vibrațiile generate de "lovirea" foițelor valvulare odată cu închiderea valvelor. S-a dovedit însă că acest mecanism generează un zgomot foarte redus ca intensitate sau chiar imperceptibil, deoarece sângele dintre foițele valvulare amortizează efectul de "lovire" și împiedică producerea unui sunet puternic. În schimb, cauza este reprezentată de *vibrațiile generate de întinderea valvelor imediat după închidere*, în asociere cu *vibrațiile pereților cardiaci adiacenți și ale segmentelor pericardiace ale vaselor mari*. Așadar, în generarea primului zgomot cardiac, contracția ventriculelor determină inițial curgerea retrogradă a sângelui spre valvele A-V (valvele tricuspidă și mitrală), care se închid și bombează către atrii până când întinderea cordajelor tendinoase oprește brusc deformarea valvulară. Tensiunea elastică a cordajelor tendinoase și a valvelor determină inversarea direcției fluxului sangvin, din sens retrograd, în sens anterograd, către ventricule. Din cauza turbulenței create se produc vibrații ale sângelui și ale pereților ventriculari, precum și ale valvelor aflate în tensiune. Vibrațiile sunt transmise prin țesuturile adiacente spre peretele toracic, la nivelul căruia pot fi percepute prin auscultație, cu ajutorul stetoscopului.

Al doilea zgomot cardiac este asociat cu închiderea valvelor aortică și pulmonară. Cel de-al doilea zgomot cardiac este produs de închiderea bruscă a valvelor semilunare, la finalul sistolei. Când valvele semilunare se închid, devin proeminente în direcție retrogradă către ventricule, iar întinderea elastică a acestora determină împingerea sângelui înapoi în artere, ceea ce generează o scurtă perioadă de mișcare oscilantă a sângelui între pereții arterelor și valvele semilunare, precum și între valvele respective și pereții ventriculari. Vibrațiile care se produc la nivelul pereților arteriali sunt transmise predominant de-a lungul arterelor. Când vibrațiile vaselor sau ale ventriculelor ajung la nivelul unei "structuri rezonante", așa cum este peretele toracic, acestea determină producerea unui sunet care poate fi auzit.

Durata și amplitudinea zgomotelor cardiace 1 și 2. Durata fiecăruia dintre zgomotele cardiace este ușor mai mare de 0,10 secunde – primul zgomot durează aproximativ 0,14 secunde, iar cel de-al doilea, aproximativ 0,11 secunde. Durata mai scurtă a celui de-al doilea zgomot se explică prin faptul că valvele semilunare sunt mai tensionate decât valvele A-V, astfel încât vibrează mai puțin timp.

Intervalul de frecvență audibil (amplitudinea) care caracterizează zgomotele cardiace 1 și 2, așa cum se observă în **Figura 23-1**, începe cu cea mai mică frecvență detectabilă de către urechea umană, aproximativ 40 Hz, și crește până la o valoare de peste 500 Hz. Când este utilizat un aparat electronic special pentru înregistrarea acestor sunete, practic cea mai mare parte a sunetului înregistrat are frecvențe și intensități aflate sub intervalul audibil, coborând până la 3-4 Hz și având intensitatea maximă la frecvența de aproximativ 20 Hz, după cum se observă în regiunea colorată din partea inferioară a **Figurii 23-1**. Din acest motiv, segmentele importante ale zgomotelor cardiace pot fi înregistrate electronic sub forma fonocardiogramelor, chiar dacă acestea nu pot fi auscultate cu ajutorul stetoscopului.

Cel de-al doilea zgomot cardiac are în mod normal o frecvență mai înaltă decât primul, din două motive: (1) valvele semilunare sunt mult mai tensionate decât valvele A-V și (2) pereții arteriali aflați în tensiune reprezintă principalele incinte

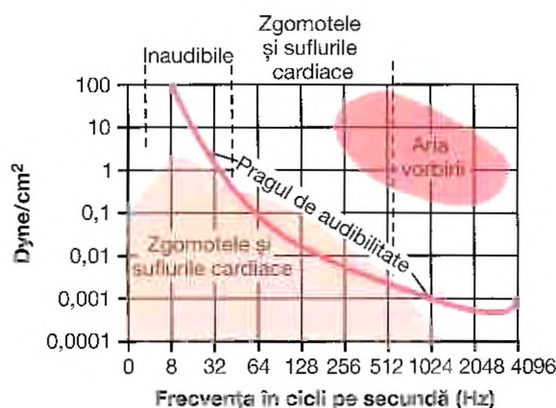


Figure 23-1. Amplitudinea diferitelor frecvențe ale vibrațiilor care compun zgomotele și suflurile cardiace, în relație cu pragul audibilității, observându-se faptul că intervalul sunetelor care pot fi auzite este cuprins între 40 și 520 Hz. *(Modificat după Butterworth JS, Chassin JL, McGrath JJ: Cardiac Auscultation, 2nd ed. New York: Grune & Stratton, 1960.)*

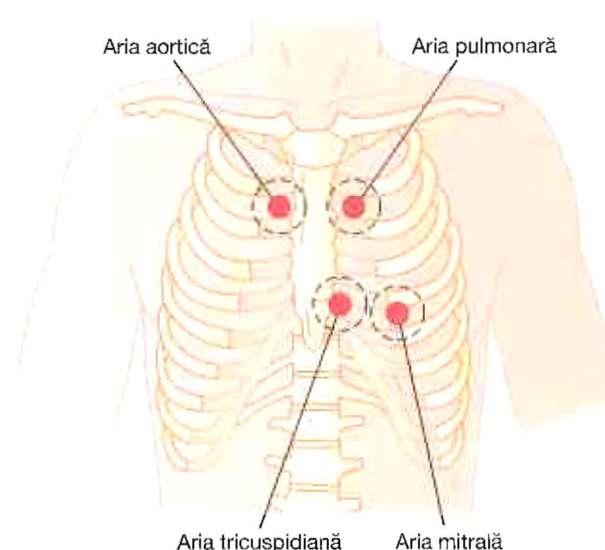


Figure 23-2. Ariile toracice de auscultare a zgomotului produs de fiecare valvă cardiacă.

vibratorii pentru zgomotul doi cardiac și au un coeficient elastic mai mare decât cel al cavităților ventriculare, care constituie incintele vibratorii pentru primul zgomot cardiac. Clinicianul utilizează aceste diferențe pentru a face distincția între caracteristicile speciale ale fiecăruia dintre cele două zgomote.

Al treilea zgomot cardiac debutează în treimea mijlocie a diastolei. Ocazional se poate auzi un al treilea zgomot cardiac, slab, asemănător unui huruit, care debutează în *treimea mijlocie a diastolei.* O explicație logică a producerii acestui sunet, explicație care nu a fost însă dovedită, este oscilația sângelui între pereții ventriculelor, la pătrunderea sângelui din atrii în ventricule. Situația este analogă curgerii apei dintr-un robinet într-o pungă de hârtie, apa care curge reflectându-se de pereții pungii și determinând vibrația acestora. Se consideră că zgomotul trei cardiac nu se produce înainte de treimea mijlocie a diastolei, deoarece, în prima parte a diastolei, ventriculele nu sunt suficient de pline și le lipsește gradul minim de tensiune necesar pentru reverberație. Frecvența acestui zgomot este de obicei atât de redusă, încât auzul nu îl poate percepe, însă poate fi înregistrat pe fonocardiogramă. Zgomotul trei cardiac poate fi întâlnit în mod fiziologic la copii, adolescenți și adulți tineri, dar în general este un indicator al insuficienței cardiace sistolice la adulții mai în vârstă.

Zgomotul cardiac atrial (al patrulea zgomot cardiac). Un zgomot cardiac atrial poate fi uneori înregistrat pe fonocardiogramă, însă nu poate fi aproape niciodată auscultat, deoarece are intensitate scăzută și frecvență foarte mică – de obicei 20 Hz sau mai puțin. Acest sunet apare în momentul contracției atriilor și este determinat probabil de pătrunderea rapidă a sângelui în ventricule care inițiază vibrații asemănătoare cu cele produse în cazul zgomotului trei cardiac. Zgomotul patru cardiac este frecvent întâlnit la persoanele la care contracția atrială contribuie semnificativ la umplerea ventriculară, ca urmare a complianței scăzute a peretelui ventricular și a rezistenței crescute la umplerea ventriculară. De exemplu, zgomotul patru cardiac este frecvent întâlnit la pacienții vârstnici cu hipertrofie ventriculară stângă.

Ariile toracice pentru auscultația zgomotelor cardiace normale. Ascultarea zgomotelor cardiace, de obicei cu ajutorul unui stetoscop, este denumită *auscultație.* **Figura 23-2** ilustrează ariile peretelui toracic la nivelul cărora sunt percepute clar diferitele zgomote valvulare cardiace. Cu toate că la nivelul fiecăreia dintre aceste regiuni pot fi auzite sunetele de la nivelul tuturor valvelor, medicul cardiolog identifică sunetele asociate fiecărei valve printr-un proces de eliminare. În acest scop, medicul deplasează stetoscopul dintr-o zonă în alta, identifică intensitatea sunetului în diferitele regiuni și selectează treptat componentele sonore asociate fiecărei valve.

Ariile pentru auscultația diferitelor zgomote cardiace nu sunt localizate exact deasupra valvelor. Aria aortică este localizată superior pe traiectul aortei, datorită transmiterii ascendente a sunetului prin aortă, iar aria pulmonară este localizată ascendent pe traiectul arterei pulmonare. Aria tricuspidiană este localizată deasupra ventriculului drept, iar aria mitrală este situată deasupra apexului ventriculului stâng, aceasta fiind regiunea cordului cea mai apropiată de suprafața toracelui; în mod normal, cordul se află în poziție rotată, astfel încât restul ventriculului stâng este dispus spre posterior.

Fonocardiograma. Dacă la nivelul toracelui anterior este amplasat un microfon special proiectat pentru detectarea sunetelor cu frecvență joasă, zgomotele cardiace pot fi amplificate și înregistrate cu ajutorul unui aparat de înregistrare de mare viteză. Înregistrarea este denumită *fonocardiogramă,* iar zgomotele cardiace apar sub formă de unde, conform reprezentării schematice din **Figura 23-3**. **Înregistrarea A** corespunde zgomotelor cardiace normale și evidențiază vibrațiile zgomotelor unu, doi și trei, precum și zgomotul atrial

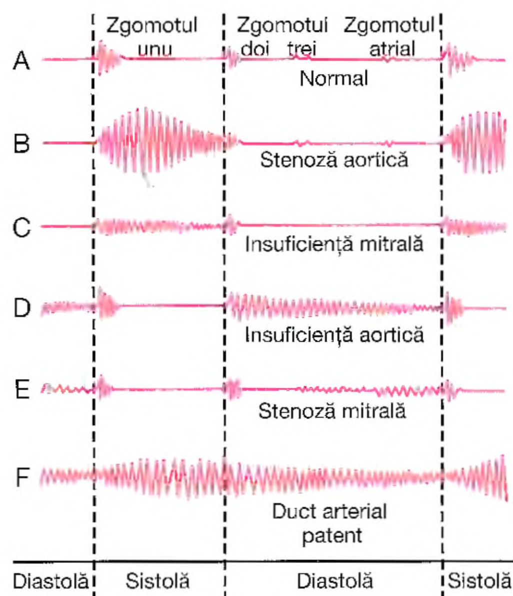


Figure 23-3. Fonocardiograma: înregistrări în cazul unui cord normal și în diferite afecțiuni cardiace.

de intensitate foarte redusă (zgomotul patru cardiac). Trebuie remarcat faptul că zgomotele cardiace trei și patru reprezintă, fiecare în parte, o uruitură de intensitate foarte mică. Zgomotul trei cardiac poate fi înregistrat la numai o treime până la o jumătate din populație, iar zgomotul cardiac atrial poate fi înregistrat probabil la un sfert din populație.

LEZIUNILE VALVULARE

Leziunile valvulare reumatice

Practic, cele mai numeroase leziuni valvulare sunt produse de *reumatismul articular acut.* Acesta este o boală autoimună caracterizată prin lezarea sau distrucția valvelor cardiace. Boala este inițiată de obicei de o toxină streptococică.

Succesiunea evenimentelor debutează aproape întotdeauna printr-o infecție streptococică preliminară, cauzată în mod specific de streptococi hemolitici din grupul A. Aceste bacterii produc inițial faringită, scarlatină sau infecția urechii medii. Însă streptococii eliberează de asemenea diferite proteine împotriva cărora sistemul reticulo-endotelial al persoanei afectate produce *anticorpi.* Anticorpii produși nu reacționează numai cu proteinele streptococice, ci și cu alte proteine tisulare din organism, determinând adesea o afectare imunologică severă. Reacțiile respective au loc în continuare pe toată durata persistenței anticorpilor în sânge – timp de 1 an sau mai mult.

Reumatismul articular acut determină leziuni, predominant la nivelul unor zone susceptibile, cum sunt valvele cardiace. Severitatea leziunilor valvulare se corelează direct cu concentrația și persistența anticorpilor. Mecanismele imunologice implicate în acest tip de reacție sunt discutate în Capitolul 35, iar în Capitolul 32 este menționat faptul că nefrita glomerulară acută are o bază imunologică asemănătoare.

În reumatismul articular acut se dezvoltă leziuni extinse hemoragice, fibrinoase, vegetante, de-a lungul marginilor inflamate ale valvelor cardiace. Deoarece valva mitrală este supusă în timpul activității cordului unui stres mecanic mai pronunțat în comparație cu celelalte valve, aceasta este cel mai frecvent afectată, iar valva aortică este a doua valvă afectată ca frecvență. Leziunile valvelor inimii drepte (valva tricuspidă și valva pulmonară) sunt de obicei mai puțin severe, probabil datorită stresului mecanic redus asociat presiunilor scăzute de la acest nivel, în comparație cu stresul mecanic crescut asociat presiunilor mari de la nivelul valvelor inimii stângi.

Fibroza valvelor cardiace. Frecvent, reumatismul articular acut produce leziuni simultane la nivelul foițelor valvulare adiacente, astfel încât marginile acestora se unesc între ele. Ulterior, după săptămâni, luni sau ani, leziunile se cicatrizează, iar fuziunea foițelor valvulare adiacente devine ireversibilă. De asemenea, marginile libere ale foițelor valvulare, care în mod normal sunt subțiri și libere, devin adeseori mase solide cu aspect cicatricial.

Despre valva ale cărei foițe aderă între ele într-o măsură atât de mare încât împiedică fluxul normal al sângelui se spune că este *stenozată.* În schimb, când distrucția marginilor valvei de către țesutul cicatricial împiedică închiderea completă a valvei în timpul contracției ventriculare, se produce *regurgitarea* (curgerea retrogradă) sângelui, când valva ar trebui să fie închisă. Stenoza este de obicei asociată cu un anumit grad de regurgitare și viceversa.

Alte cauze ale leziunilor valvulare. Stenoza valvulară sau absența uneia sau mai multor foițe valvulare sunt întâlnite ocazional ca *defect congenital.* Lipsa completă a foițelor valvulare este rară; *stenoza congenitală* este mai frecventă și va fi discutată ulterior în acest capitol.

Suflurile cardiace sunt produse de leziuni valvulare

În fonocardiogramele din **Figura 23-3** sunt evidențiate zgomote cardiace anormale, cunoscute sub numele de "sufluri cardiace", care apar în prezența unor anomalii valvulare, după cum este prezentat în continuare.

Suflul sistolic din stenoza aortică. În stenoza aortică sângele este pompat din ventriculul stâng, printr-o valvă aortică fibrozată, cu deschidere limitată. Din cauza rezistenței la ejecție, presiunea din ventriculul stâng poate crește până la 300 mmHg, în timp ce presiunea din aortă rămâne normală. Astfel, *în timpul sistolei* se produc turbulențe datorită pompării sângelui cu viteză foarte mare printr-un orificiu valvular îngustat. Acest fenomen determină apariția unei *turbulențe puternice* a sângelui la nivelul rădăcinii aortice. Sângele propulsat cu viteză mare intră în contact cu pereții aortici, generează vibrații intense, iar în timpul sistolei se produce un suflu de intensitate crescută (vezi **înregistrarea B, Figura 23-3**) care este transmis pe întregul traiect al aortei toracice ascendente și uneori chiar și la nivelul arterelor mari ale

gâtului. Acesta suflu este aspru, iar în stenoza aortică severă poate fi atât de puternic, încât este auzit de la o distanță de până la un metru de pacient. De asemenea, vibrațiile sonore pot fi deseori percepute prin plasarea palmei la nivelul regiunii anterioare a toracelui superior sau la baza gâtului, fenomen cunoscut sub denumirea de *freamăt*.

Suflul diastolic de insuficiență aortică. În insuficiența aortică, în timpul sistolei nu se aude niciun sunet anormal, însă *în timpul diastolei* sângele curge retrograd dinspre aortă (zona cu presiune mai mare) către ventriculul stâng, generând un suflu "aspirativ" cu tonalitate relativ înaltă, asemănător unui fâșâit, care se auscultă cel mai bine deasupra ventriculului stâng (vezi **înregistrarea D, Figura 23-3**). Acest suflu se produce din cauza *turbulenței* create în momentul în care sângele care reflueazä cu viteză din aortă intră în contact cu sângele din ventriculul stâng aflat la presiune scăzută, în diastolă.

Suflul sistolic de insuficiență mitrală. În insuficiența mitrală sângele curge *în timpul sistolei,* în sens invers, prin valva mitrală, spre atriul stâng. În situația respectivă este generat un sunet "aspirativ" de tonalitate înaltă (vezi **înregistrarea C, Figura 23-3**), asemănător cu cel din insuficiența aortică, însă acesta este prezent în timpul sistolei, și nu în diastolă. Este transmis cu intensitate maximă la nivelul atriului stâng. Atriul stâng este însă localizat atât de profund în torace, încât auscultarea acestui sunet în dreptul atriului stâng este dificilă. Ca urmare, suflul de insuficiență mitrală este transmis predominant spre peretele toracic, prin intermediul ventriculului stâng, către apexul cardiac.

Suflul diastolic de stenoză mitrală. În stenoza mitrală sângele trece cu dificultate din atriul stâng în ventriculul stâng prin orificiul valvular mitral stenozat și, deoarece presiunea din atriul stâng depășește rareori 30 mmHg, nu se creează un gradient de presiune suficient de mare pentru a forța trecerea sângelui spre ventricul. În consecință, zgomotele anormale care apar în stenoza mitrală (vezi **înregistrarea E, Figura 23-3**) sunt în general slabe și au frecvență foarte joasă, astfel încât cea mai mare parte a undelor sonore produse se găsesc sub pragul inferior de percepție al auzului uman.

În timpul protodiastolei, ventriculul stâng situat în aval de un orificiu valvular mitral stenozat conține atât de puțin sânge, iar pereții acestuia sunt atât de lipsiți de tensiune, încât sângele nu produce reverberații la nivelul pereților săi. Din acest motiv, nici în stenoza mitrală severă nu poate fi perceput vreun suflu în timpul primei treimi a diastolei. Ulterior, după umplerea parțială, ventriculul stâng devine suficient de destins pentru a reverbera, astfel încât începe să fie perceput un suflu de tonalitate joasă, asemănător cu o huruitură.

Fonocardiogramele corespondente suflurilor valvulare. Fonocardiogramele B, C, D și E din **Figura 23-3** prezintă înregistrări efectuate la pacienți cu stenoză aortică, insuficiență mitrală, insuficiență aortică și, respectiv, stenoză mitrală. Din aceste înregistrări se observă că stenoza aortică determină suflul cel mai puternic, iar stenoza mitrală suflul cel mai slab. Fonocardiogramele indică modul în care intensitatea suflurilor variază pe parcursul diferitelor momente ale sistolei și diastolei, fiind de asemenea evidențiat momentul relativ în care se produce fiecare suflu. Este important de reținut faptul că suflurile de stenoză aortică și insuficiență mitrală apar numai în timpul sistolei, în timp ce suflurile de insuficiență aortică și stenoză mitrală apar numai în timpul diastolei. Această dispunere în timp a suflurilor trebuie înțeleasă și însușită temeinic de către cititor.

ANOMALII ALE DINAMICII CIRCULATORII ÎN CADRUL AFECȚIUNILOR VALVULARE CARDIACE

DINAMICA CIRCULATORIE ÎN STENOZA AORTICĂ ȘI ÎN INSUFICIENȚA AORTICĂ

În *stenoza aortică,* contracția ventriculului stâng nu reușește să realizeze golirea adecvată a acestuia, în timp ce în *insuficiența aortică* sângele reflueazä în ventricul din aortă imediat după ce a fost pompat. Ca urmare, în fiecare dintre aceste două situații, *volumul-bătaie net al inimii* este redus.

Intervin mai multe mecanisme compensatorii care au ca scop ameliorarea severității tulburărilor circulatorii. Unele dintre aceste mecanisme compensatorii sunt prezentate în continuare.

Hipertrofia ventriculului stâng. Atât în stenoza cât și în insuficiența aortică, miocardul ventriculului stâng se hipertrofiază ca urmare a creșterii travaliului cardiac.

În *insuficiența aortică* se asociază și dilatația ventriculului stâng, pentru a permite acumularea sângelui care regurgitează din aortă. În anumite situații masa miocardului ventricular crește de 4-5 ori, determinând o mărire impresionantă a inimii stângi.

În *stenoza* severă a valvei aortice, miocardul hipertrofiat permite ventriculului stâng să dezvolte o presiune sistolică intraventriculară care poate ajunge până la 400 mmHg.

În insuficiența aortică severă, miocardul hipertrofiat permite uneori ventriculului stâng să pompeze un volum-bătaie de până la 250 mililitri, cu toate că până la trei sferturi din acest volum de sânge revine în ventricul în timpul diastolei și numai un sfert ajunge în aortă și ulterior în restul corpului.

Creșterea volumului sangvin. Un alt efect care contribuie la compensarea funcției de pompă diminuate a ventriculului stâng este creșterea volumului sangvin. Aceasta este determinată de (1) o reducere inițială ușoară a presiunii arteriale, asociată cu (2) reflexe circulatorii periferice induse de scăderea presiunii. Împreună, aceste mecanisme scad debitul urinar renal, determinând creșterea volumului sangvin și revenirea la normal a presiunii arteriale medii. De asemenea, hematocritul crește în cele din urmă deoarece există un mic grad de hipoxie tisulară.

Creșterea volumului sangvin determină creșterea întoarcerii venoase către cord. Aceasta induce la rândul său intensificarea

forței de pompă a ventriculului stâng pentru a compensa anomaliile dinamicii cardiace.

Leziunile valvei aortice pot fi asociate cu un flux coronarian inadecvat. În cazul stenozei valvei aortice, la nivelul miocardului ventricular trebuie să se dezvolte o tensiune mare pentru a asigura o presiune intraventriculară crescută, necesară împingerii sângelui prin valva stenozată. Această acțiune determină creșterea sarcinii și a consumului de oxigen de la nivelul ventriculului, inducând creșterea fluxului sangvin coronarian, în vederea furnizării oxigenului necesar. Tensiunea parietală ridicată de la nivel ventricular determină totuși reducerea semnificativă a fluxului coronarian pe parcursul sistolei, în special în venele subendocardice. Presiunea intraventriculară diastolică este de asemenea crescută în cazul stenozei de valvă aortică, iar această presiune crescută poate genera compresia straturilor interne ale miocardului și reducerea fluxului coronarian. Așadar, stenoza aortică severă a valvei aortice determină deseori ischemia miocardului.

Presiunea intraventriculară diastolică este crescută și în cazul insuficienței aortice, prin comprimarea stratului intern al miocardului și prin scăderea fluxului sangvin coronarian. Presiunea aortică diastolică scade în timpul regurgitării aortice, ceea ce poate de asemenea conduce la reducerea fluxului sangvin coronarian și la ischemie miocardică.

Epuizarea funcțională a ventriculului stâng și instalarea edemului pulmonar. În stadiile incipiente ale stenozei aortice sau ale insuficienței aortice, capacitatea intrinsecă a ventriculului stâng de a se adapta la sarcini crescute previne toate modificările semnificative ale funcției circulatorii, atunci când persoana se află în repaus, cu excepția travaliului cardiac crescut efectuat de ventriculul stâng. Astfel, se întâmplă frecvent ca stenoza sau insuficiența aortică să progreseze semnificativ înainte ca individul să conștientizeze faptul că are o afecțiune cardiacă gravă (de exemplu, în repaus, presiune sistolică la nivelul vetriculului stâng de până la 200 mmHg în stenoza aortică, sau volum-bătaie crescut până la dublu față de normal, în insuficiența aortică).

Când este depășit un stadiu critic al acestor leziuni valvulare aortice, ventriculul stâng ajunge în final să nu mai poată face față sarcinii. În consecință, acesta începe să se dilate, iar debitul cardiac începe să scadă; concomitent, sângele se acumulează retrograd în atriul stâng și în plămâni, ca urmare a insuficienței ventriculare. Presiunea atrială dreaptă crește progresiv, iar la presiuni atriale stângi medii care depășesc 25-40 mmHg se produce edem pulmonar grav, după cum va fi discutat în detaliu în Capitolul 39.

DINAMICA STENOZEI MITRALE ȘI A INSUFICIENȚEI MITRALE

În stenoza mitrală, fluxul sangvin dinspre atriul stâng către ventriculul stâng este împiedicat, iar în insuficiența mitrală o mare parte a sângelui care a curs în ventriculul stâng în timpul diastolei refluează în atriul stâng în timpul sistolei, în loc să fie pompat în aortă. În consecință, oricare dintre aceste afecțiuni determină scăderea netă a fluxului sangvin din atriul stâng în ventriculul stâng.

Edemul pulmonar în cadrul bolii valvulare mitrale. Acumularea sângelui în atriul stâng determină creșterea progresivă a presiunii atriale stângi, iar aceasta conduce în cele din urmă la producerea edemului pulmonar grav. De obicei, edemul cu consecințe letale nu se produce decât atunci când presiunea atrială medie crește peste 25 mmHg, iar uneori peste 40 mmHg, deoarece vasele limfatice pulmonare își măresc diametrul de mai multe ori și transportă foarte rapid lichidul de la nivelul plămânilor.

Dilatarea atriului stâng și fibrilația atrială. Presiunea ridicată de la nivelul atriului stâng, prezentă în boala valvulară mitrală, determină de asemenea dilatarea progresivă a acestuia, conducând la creșterea distanței care trebuie parcursă de impulsul electric excitator cardiac, prin peretele atrial. Această cale poate deveni la un moment dat atât de lungă, încât predispune la apariția unui semnal excitator *circular*, după cum a fost discutat în Capitolul 13. În consecință, în stadiile avansate ale bolii valvulare mitrale, în special în stenoza mitrală, apare de obicei fibrilația atrială. Aceasta determină reducerea suplimentară a eficacității de pompă a inimii și accentuarea insuficienței cardiace.

Compensarea în stadiul incipient al bolii valvulare mitrale. Ca și în boala valvulară aortică și în multe alte tipuri de boli cardiace congenitale, în boala valvulară mitrală volumul sangvin crește în principal din cauza diminuării excreției hidro-saline renale. Volumul sangvin crescut determină creșterea întoarcerii venoase către inimă, contribuind astfel la combaterea efectelor scăderii contractilității cordului. De aceea, după realizarea compensării, debitul cardiac va scădea numai în mică măsură pe parcursul evoluției bolii, până când se ajunge în stadiile finale ale bolii valvulare mitrale, cu toate că presiunea atrială stângă crește.

Pe măsură ce presiunea din atriul stâng crește, sângele începe să se acumuleze în plămâni, iar la final, în artera pulmonară. În plus, edemul pulmonar incipient determină vasoconstricție arteriolară pulmonară. Cele două efecte asociate conduc la creșterea presiunii sistolice din artera pulmonară și a presiunii din ventriculul drept, uneori până la 60 mmHg, valoare mai mult decât dublă față de normal. Aceasta determină hipertrofierea inimii drepte care compensează parțial travaliul crescut căruia trebuie să îi facă față.

DINAMICA CIRCULATORIE ÎN TIMPUL ACTIVITĂȚII FIZICE LA PACIENȚII CU LEZIUNI VALVULARE

În timpul activității fizice, mari cantități de sânge venos revin la inimă din circulația periferică. În consecință, toate anomaliile dinamicii circulatorii întâlnite în diferite tipuri de afecțiuni valvulare cardiace sunt accentuate semnificativ. Inclusiv în

formele ușoare de boală valvulară, în care simptomele pot fi nedecelabile în repaus, în timpul activității fizice intense apar frecvent simptome grave. De exemplu, la pacienții cu leziuni valvulare aortice, activitatea fizică poate determina insuficiență ventriculară stângă acută, urmată de producerea *edemului pulmonar acut*. De asemenea, la pacienții cu boală mitrală, activitatea fizică poate determina stagnarea unei cantități atât de mari de sânge la nivelul plămânilor, încât edemul pulmonar grav sau chiar letal se poate produce foarte rapid, uneori în numai 10 minute.

În bolile valvulare cu afectare ușoară sau moderată, *rezerva cardiacă* a pacientului scade proporțional cu gravitatea disfuncției valvulare. Astfel, debitul cardiac nu crește în mod corespunzător în timpul activității fizice. În consecință, la nivelul musculaturii corpului se instalează fatigabilitatea din cauza creșterii insuficiente a fluxului sangvin muscular.

ANOMALII ALE DINAMICII CIRCULATORII ÎN CADRUL DEFECTELOR CARDIACE CONGENITALE

Ocazional, în perioada fetală, se produc malformații ale cordului sau ale vaselor sangvine mari; anomalia este denumită *defect congenital*. Există trei tipuri principale de defecte congenitale ale cordului și vaselor mari: (1) *stenoza* traiectului de curgere a sângelui, la nivelul cordului sau la nivelul unui vas principal; (2) o malformație care permite curgerea retrogradă a sângelui, de la nivelul inimii stângi sau din aortă către inima dreaptă sau către artera pulmonară, astfel încât sângele nu ajunge în circulația sistemică – fenomen denumit *șunt stânga-dreapta*; și (3) o malformație care permite curgerea sângelui de la nivelul inimii drepte direct spre inima stângă, evitând astfel trecerea prin plămâni – situație denumită *șunt dreapta-stânga*.

Efectele diferitelor leziuni stenotice sunt ușor de înțeles. De exemplu, în *stenoza congenitală de valvă aortică* se produc aceleași efecte dinamice ca și în stenoza valvulară aortică determinată de alte leziuni valvulare, acestea fiind reprezentate de hipertrofia cardiacă, ischemia miocardică, reducerea debitului cardiac și tendința dezvoltării edemului pulmonar masiv.

Un alt tip de stenoză congenitală este *coarctația de aortă* care se produce adesea în apropierea diafragmului. În acest caz, presiunea arterială din regiunea superioară a corpului (deasupra nivelului coarctației) este mult mai mare decât presiunea de la nivelul regiunii inferioare, deoarece la nivelul coarctației fluxul sangvin întâmpină o rezistență crescută în traiectul său către regiunea inferioară a corpului; o parte din fluxul sangvin trebuie să ocolească coarctația prin artere colaterale de calibru redus, după cum a fost discutat în Capitolul 19.

PERSISTENȚA CANALULUI ARTERIAL – ȘUNT STÂNGA-DREAPTA

În viața intrauterină, plămânii fătului sunt colabați, iar compresia elastică pulmonară care menține alveolele colabate determină totodată și compresia majorității vaselor sangvine pulmonare. De aceea, rezistența pulmonară la fluxul sangvin

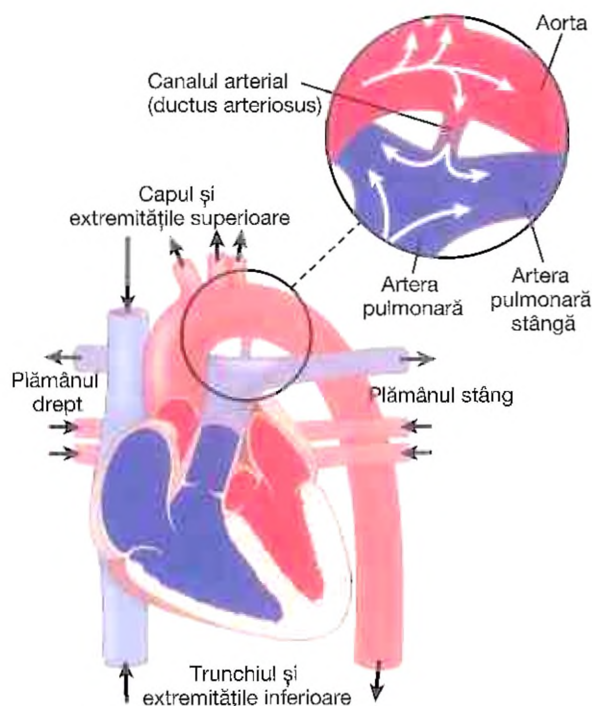


Figure 23-4. Persistența canalului arterial – culoarea albastră indică faptul că sângele venos se transformă în diferite regiuni ale circulației în sânge oxigenat. Diagrama din partea dreaptă ilustrează curgerea retrogradă a sângelui din aortă spre artera pulmonară și trecerea sângelui pentru a doua oară prin plămâni.

este atât de mare, încât presiunea arterială pulmonară la făt este semnificativ crescută. De asemenea, din cauza rezistenței scăzute la fluxul sangvin prin aortă către vasele mari ale placentei, presiunea aortică a fătului este mai mică decât în mod normal – de fapt, mai mică decât presiunea din artera pulmonară. Din acest motiv, aproape toată cantitatea de sânge care pătrunde în artera pulmonară trece printr-o arteră specială prezentă la făt care realizează legătura între artera pulmonară și aortă (**Figura 23-4**), denumită *canal arterial* (*ductus arteriosus*), astfel încât sângele ocolește plămânii. Acest mecanism permite recircularea imediată a sângelui prin arterele sistemice ale fătului, fără a mai trece prin plămâni. Fluxul sangvin pulmonar scăzut nu are efecte nocive asupra fătului, deoarece oxigenarea sângelui se realizează la nivelul placentei.

Închiderea canalului arterial după naștere. Imediat după nașterea copilului și după inițierea respirațiilor se produce inflația plămânilor; alveolele se umplu cu aer, iar rezistența la fluxul sangvin prin patul vascular pulmonar scade enorm, ceea ce conduce la scăderea presiunii din artera pulmonară. Simultan, presiunea aortică crește datorită întreruperii bruște a circulației placentare. Astfel, presiunea din artera pulmonară scade, în timp ce presiunea aortică crește. Ca urmare, fluxul sangvin anterograd prin canalul arterial încetează. Se consideră că închiderea ductului se datorează faptului că în sângele aortic ce curge acum prin canalul arterial, concentrația oxigenului este de aproximativ două ori mai mare decât în sângele arterial pulmonar care circula prin el în timpul vieții

fetale. Oxigenul determină probabil contracția mușchilor de la nivelul peretelui canalului arterial. Acest fenomen este discutat în detaliu în Capitolul 84.

Din păcate, la aproximativ 1 din 5500 de nou-născuți canalul arterial nu se închide, cauzând anomalia cunoscută sub denumirea de *persistență a canalului arterial*, ilustrată în **Figura 23-4**.

Dinamica circulației în cazul persistenței canalului arterial

Pe parcursul primelor luni de viață ale sugarului, canalul arterial persistent nu determină în general anomalii funcționale grave. Însă, pe măsură ce copilul crește, diferența dintre presiunea ridicată din aortă și presiunea mai scăzută din artera pulmonară crește treptat, fiind însoțită de creșterea corespunzătoare a fluxului sangvin retrograd din aortă către artera pulmonară. De asemenea, în timp, presiunea ridicată a sângelui aortic determină adesea creșterea diametrului canalului arterial deschis parțial, conducând astfel la agravarea defectului.

Recirculația pulmonară. La un copil mai mare, cu persistență de canal arterial, jumătate până la două treimi din sângele aortic curge retrograd prin duct spre artera pulmonară și ulterior prin plămâni, iar în final ajunge înapoi în ventriculul stâng și în aortă, trecând astfel de două sau de mai multe ori prin plămâni și prin inima stângă, de fiecare dată când trece prin circulația sistemică. Acești pacienți *nu prezintă cianoză decât mai târziu, când se instalează insuficiența cardiacă sau congestia pulmonară.* În primii ani de viață, sângele arterial este deseori mai bine oxigenat decât în mod normal, datorită trecerilor suplimentare prin plămâni.

Scăderea rezervei cardiace și a rezervei respiratorii. Efectele principale ale persistenței canalului arterial sunt scăderea rezervei cardiace și a celei respiratorii. Ventriculul stâng are un debit de două sau mai multe ori mai mare decât debitul normal, iar debitul maxim care poate fi pompat după producerea hipertrofiei cardiace este de patru până la șapte ori mai mare decât valoarea normală. În consecință, în timpul activității fizice, fluxul sangvin net prin restul organismului nu poate crește niciodată până la valorile necesare susținerii unui efort fizic intens. Chiar și în cazul desfășurării unei activități fizice de intensitate moderată este posibilă apariția unei stări de slăbiciune sau chiar a lipotimiei, din cauza insuficienței cardiace momentane.

Presiunile mari din vasele pulmonare determinate de fluxul pulmonar excesiv conduc adesea la congestie pulmonară și la edem pulmonar. Din cauza încărcării cardiace excesive și în principal deoarece odată cu avansarea în vârstă congestia pulmonară se agravează progresiv, majoritatea pacienților cu duct arterial persistent necorectat decedează la vârste cuprinse între 20 și 40 de ani, ca urmare a afectării cardiace.

Zgomotele cardiace: suflul Gibson

Ocazional, la nou-născutul cu canal arterial persistent este posibil ca zgomotele cardiace anormale să fie absente, deoarece cantitatea de sânge care curge retrograd prin duct poate fi insuficientă pentru generarea unui suflu. Însă, pe măsură ce copilul crește, ajungând la vârsta de 1-3 ani, un suflu aspru și puternic începe să fie perceput în aria pulmonară, după cum se observă pe înregistrarea F din **Figura 23-3**. Acest zgomot este mult mai intens în timpul sistolei, când presiunea aortică este mare și mult mai puțin intens în diastolă, când presiunea aortică scade, astfel încât murmurul variază ca intensitate pe parcursul fiecărui ciclu cardiac și poartă numele de *suflu Gibson*.

Tratamentul chirurgical

Tratamentul chirurgical al persistenței canalului arterial este simplu; presupune numai ligaturarea canalului persistent sau secționarea sa și închiderea celor două capete. De fapt, aceasta a fost una dintre primele intervenții chirurgicale cardiace de succes practicate vreodată.

TETRALOGIA FALLOT – ȘUNT DREAPTA-STÂNGA

Tetralogia Fallot este ilustrată în **Figura 23-5**; este cea mai frecventă cardiopatie congenitală cianogenă. Cea mai mare parte a sângelui ocolește plămânii, astfel încât sângele aortic este în cea mai mare parte sânge venos neoxigenat. În această afecțiune sunt prezente simultan patru anomalii cardiace:

1. Aorta are originea la nivelul ventriculului drept și nu la nivelul ventriculului stâng (dextropoziție) sau orificiul

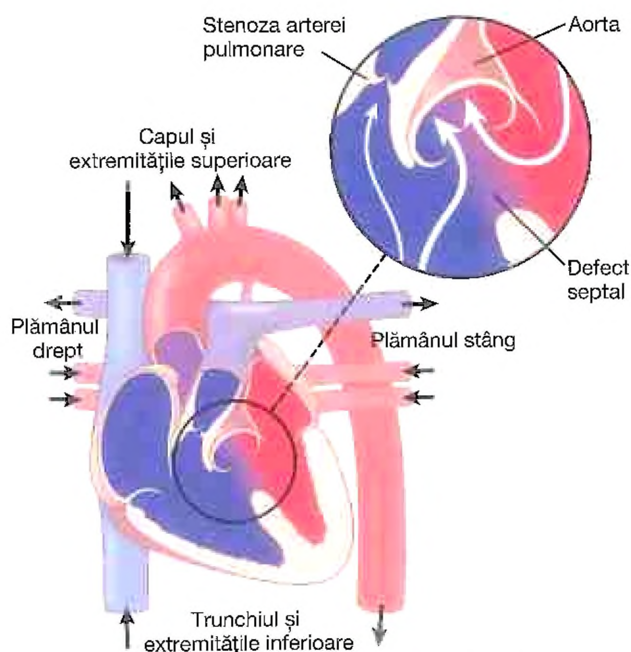


Figura 23-5. Tetralogia Fallot – culoarea albastră indică faptul că cea mai mare parte a sângelui venos ajunge din ventriculul drept în aortă, fără a mai trece prin plămâni.

aortic este dispus călare pe sept, conform Figurii 23-5, primind sânge din ambele ventricule.

2. Artera pulmonară este stenozată, astfel încât din ventriculul drept trec spre plămâni cantități mult mai mici de sânge decât în mod normal; în schimb, cea mai mare parte a sângelui ajunge direct în aortă, ocolind astfel plămânii.
3. Fluxul sangvin din ventriculul stâng fie are traiect printr-un defect septal ventricular spre ventriculul drept și ulterior spre aortă, fie ajunge direct în aortă, în situațiile în care aceasta este călare pe sept.
4. Deoarece inima dreaptă trebuie să pompeze cantități mari de sânge împotriva presiunii aortice ridicate, miocardul de la acest nivel este foarte dezvoltat, fapt concretizat în hipertrofia marcată a ventriculului drept.

Dinamica circulatorie anormală. Este evident faptul că principala dificultate fiziologică determinată de tetralogia Fallot este șuntarea plămânilor de către fluxul sangvin, astfel încât sângele venos nu se oxigenează. Până la 75% din sângele venos care se întoarce la inimă trece direct din ventriculul drept în aortă, fără a mai fi oxigenat.

Diagnosticul de tetralogie Fallot se bazează de obicei pe (1) prezența *cianozei* tegumentelor sugarului (colorația albăstruie); (2) măsurarea unei presiuni sistolice crescute la nivelul ventriculului drept cu ajutorul unui cateter; (3) modificările radiologice caracteristice ale siluetei cardiace, cu mărirea ventriculului drept; și (4) angiograme (imagini radiologice) care evidențiază fluxul sangvin anormal prin defectul septal interventricular și ulterior prin aorta călare pe sept, precum și prin fluxul sangvin mult mai redus, prin artera pulmonară stenozată.

Tratamentul chirurgical. Tetralogia Fallot poate fi tratată de obicei cu succes pe cale chirurgicală. Intervenția corectoare uzuală constă în permeabilizarea stenozei pulmonare, închiderea defectului septal și reconstrucția orificiului aortic. Corectarea chirurgicală a defectului crește speranța medie de viață de la numai 3-4 ani la 50 de ani sau mai mult.

CAUZELE MALFORMAȚIILOR CONGENITALE

Malformațiile cardiace congenitale nu sunt foarte rare, fiind întâlnite la aproximativ 8 din fiecare 1000 de nou-născuți vii. Una dintre cele mai comune cauze ale defectelor cardiace congenitale este infecția virală a mamei în timpul primului trimestru de sarcină, când se formează cordul fetal. Defectele sunt mai frecvente atunci când se produce infecția gravidei cu virus rubeolic.

Unele malformații congenitale cardiace sunt ereditare, fiind cunoscut faptul că același defect se poate produce atât la gemenii identici, cât și la generații succesive. Copiii pacienților tratați chirurgical pentru o malformație congenitală cardiacă au un risc de aproximativ 10 ori mai mare de a prezenta o boală cardiacă congenitală decât ceilalți copii. Malformațiile cardiace congenitale sunt frecvent asociate și cu alte tipuri de malformații.

ROLUL CIRCULAȚIEI EXTRACORPORALE ÎN CHIRURGIA CARDIACĂ

Corectarea chirurgicală a malformațiilor intracardiace este aproape imposibil de realizat în timp ce cordul își exercită funcția de pompă. De aceea au fost create numeroase tipuri de *dispozitive artificiale cord-pulmon* care să substituie funcțiile inimii și ale plămânilor în timpul operației. Un astfel de sistem este denumit *circulație extracorporală*. Sistemul este alcătuit în principal dintr-o pompă și un dispozitiv de oxigenare. Poate fi utilizat aproape orice tip de pompă care nu produce hemoliză.

Metodele utilizate pentru oxigenarea sângelui cuprind (1) barbotarea oxigenului în sânge și îndepărtarea bulelor înainte de reintroducerea sângelui în circulația pacientului, (2) transferul sângelui prin suprafețe de plastic, în prezența oxigenului (sângele este lăsat să curgă liber în sens gravitațional), (3) circularea sângelui pe suprafețele unor discuri rotative, sau (4) circularea sângelui prin membrane subțiri sau prin tuburi subțiri permeabile la oxigen și dioxid de carbon.

Diferitele sisteme utilizate de-a lungul timpului au prezentat numeroase efecte nedorite, care au inclus hemoliză, producerea unor cheaguri mici de sânge, pasajul unor mici bule de oxigen sau a unor mici emboli de agent antispumant în arterele pacientului, necesitatea unor cantități mari de sânge pentru punerea în funcțiune a întregului sistem, incapacitatea de a furniza cantități adecvate de oxigen și necesitatea utilizării heparinei pentru prevenirea coagulării sângelui în sistemul extracorporal. Heparina interferează și cu realizarea hemostazei în timpul intervenției chirurgicale. Totuși, în pofida tuturor acestor dificultăți, în condițiile efectuării intervenției de către o echipă experimentată, pacienții pot fi menținuți în viață mai multe ore cu ajutorul aparatelor artificiale cord-pulmon, timp în care sunt efectuate procedurile intracardiace.

HIPERTROFIA CARDIACĂ ÎN AFECȚIUNILE VALVULARE ȘI ÎN BOLILE CARDIACE CONGENITALE

Hipertrofia miocardică reprezintă unul dintre cele mai importante mecanisme prin care cordul se adaptează la sarcinile crescute, indiferent dacă acestea sunt determinate de creșterea presiunii împotriva căreia miocardul trebuie să se contracte sau de necesitatea creșterii debitului cardiac. Unii medici consideră că hipertrofia este cauzată de creșterea forței de contracție a miocardului; alți medici consideră că stimulul principal este reprezentat de rata metabolică musculară crescută. Indiferent de varianta corectă, se poate efectua un calcul aproximativ al gradului de hipertrofie care se va produce la nivelul fiecărei cavități cardiace, prin înmulțirea debitului ventricular cu presiunea împotriva căreia ventriculul trebuie să se contracte, ținând cont în special de presiune. Astfel, hipertrofia este întâlnită în aproape toate tipurile de boli cardiace valvulare și

congenitale, masa cordului ajungând uneori la 800 de grame, în locul valorii normale de 300 de grame.

Efectele dăunătoare ale etapelor tardive din hipertrofia cardiacă. Deși hipertensiunea reprezintă cea mai frecventă cauză a hipertrofiei cardiace, aproape toate formele de afecțiuni cardiace, inclusiv afecțiunile valvulare și bolile congenitale, pot stimula mărirea cordului.

Hipertrofia cardiacă "fiziologică" este în general considerată a fi un răspuns compensator la sarcina crescută și este în mod obișnuit benefică pentru menținerea unui debit cardiac adecvat în pofida anomaliilor care afectează eficiența funcției de pompă a inimii. Totuși, un grad extrem de mare de hipertrofie poate duce la apariția insuficienței cardiace. Unul dintre motivele pentru care se întâmplă acest lucru este acela că, în general, vasele coronare nu se dezvoltă proporțional cu creșterea masei miocardice. Al doilea motiv este reprezentat de faptul că fibroza se dezvoltă frecvent la nivel muscular, în special în regiunea subendocardică, unde fluxul sangvin coronarian este redus, țesutul fibros înlocuind fibrele musculare degenerate. Din cauza creșterii disproporționate a masei musculare față de fluxul sangvin coronarian, poate apărea un grad de ischemie pe măsură ce miocardul se hipertrofiază și fluxul sangvin coronarian devine insuficient. Astfel, angina pectorală însoțește frecvent hipertrofia cardiacă asociată cu afecțiuni valvulare și boli cardiace congenitale. Mărirea cordului este de asemenea asociată cu un risc mai mare de apariție a aritmiilor care pot determina la rândul lor alterarea funcției cardiace și apariția morții subite din cauza fibrilației.

Bibliografie

Burchfield JS, Xie M, Hill JA: Pathological ventricular remodeling: mechanisms: part 1 of 2. Circulation 128:388, 2013.

Carabello BA: The current therapy for mitral regurgitation. J Am Coll Cardiol 52:319, 2008.

Fahed AC, Gelb BD, Seidman JG, Seidman CE: Genetics of congenital heart disease: the glass half empty. Circ Res 112(4):707, 2013.

Gould ST, Srigunapalan S, Simmons CA, Anseth KS: Hemodynamic and cellular response feedback in calcific aortic valve disease. Circ Res 113:186, 2013.

Kari FA, Siepe M, Sievers HH, Beyersdorf F: Repair of the regurgitant bicuspid or tricuspid aortic valve: background, principles, and outcomes. Circulation 128:854, 2013.

Lindman BR, Bonow RO, Otto CM: Current management of calcific aortic stenosis. Circ Res 113:223, 2013.

Manning WJ: Asymptomatic aortic stenosis in the elderly: a clinical review. JAMA 310:1490, 2013.

Marijon E, Mirabel M, Celermajer DS, Jouven X: Rheumatic heart disease. Lancet 379:953, 2012.

Maron BJ, Maron MS: Hypertrophic cardiomyopathy. Lancet 381: 242, 2013.

McDonald M, Currie BJ, Carapetis JR: Acute rheumatic fever: a chink in the chain that links the heart to the throat? Lancet Infect Dis 4:240, 2004.

Rhodes JF, Hijazi ZM, Sommer RJ: Pathophysiology of congenital heart disease in the adult, part II. Simple obstructive lesions. Circulation 117:1228, 2008.

Schneider DJ: The patent ductus arteriosus in term infants, children, and adults. Semin Perinatol 36:146, 2012.

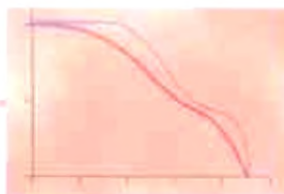
Sommer RJ, Hijazi ZM, Rhodes JF Jr: Pathophysiology of congenital heart disease in the adult: part I: shunt lesions. Circulation 117: 1090, 2008.

Sommer RJ, Hijazi ZM, Rhodes JF: Pathophysiology of congenital heart disease in the adult: part III: complex congenital heart disease. Circulation 117:1340, 2008.

Towler DA: Molecular and cellular aspects of calcific aortic valve disease. Circ Res 113:198, 2013.

Yuan S, Zaidi S, Brueckner M: Congenital heart disease: emerging themes linking genetics and development. Curr Opin Genet Dev 23:352, 2013.

Zaid RR, Barker CM, Little SH, Nagueh SF: Pre- and post-operative diastolic dysfunction in patients with valvular heart disease: diagnosis and therapeutic implications. J Am Coll Cardiol 62:1922, 2013.



Șocul circulator și tratamentul acestuia

Șocul circulator înseamnă un flux sangvin inadecvat în organism, cu lezarea țesuturilor cauzată de scăderea aportului de oxigen și substanțe nutritive în celule. Se produce deteriorarea sistemului cardiovascular – miocardul, pereții vaselor sangvine, sistemul vasomotor și alte componenete ale sistemului circulator – astfel încât șocul, odată instalat, are tendința de a se agrava progresiv.

EXPLICAȚIA FIZIOLOGICĂ A CAUZELOR ȘOCULUI

ȘOCUL CIRCULATOR DETERMINAT DE SCĂDEREA DEBITULUI CARDIAC

Șocul este de obicei consecința unui debit cardiac inadecvat pentru nevoile tisulare. Ca urmare, orice afecțiune care scade marcat debitul cardiac sub valoarea normală determină șoc circulator. Două tipuri de factori pot scădea marcat debitul cardiac:

1. *Afecțiunile cardiace ce reduc capacitatea inimii de a pompa sângele.* Acestea cuprind în special infarctul miocardic, stările toxice ale cordului, disfuncțiile valvulare cardiace severe, aritmiile cardiace și alte afecțiuni. Șocul circulator care se produce secundar scăderii capacității de pompă a inimii se numește *șoc cardiogen.* Acesta a fost discutat în detaliu în Capitolul 22, unde s-a arătat faptul că până la 70% dintre persoanele care dezvoltă șoc cardiogen nu supraviețuiesc.
2. *Factorii care reduc întoarcerea venoasă* scad debitul cardiac, deoarece cordul nu poate pompa sânge. Cea mai frecventă cauză a diminuării întoarcerii venoase este *scăderea volemiei,* însă întoarcerea venoasă poate fi redusă și ca urmare a *scăderii tonusului vascular,* în special al tonusului rezervoarelor venoase de sânge, sau ca urmare a *obstrucției fluxului sangvin* într-un segment al circulației, în special în venele cave.

ȘOCUL CIRCULATOR PRODUS FĂRĂ DIMINUAREA DEBITULUI CARDIAC

Uneori debitul cardiac este normal sau mai mare decât normal și totuși persoana respectivă prezintă șoc circulator. Această situație poate fi cauzată de (1) *creșterea ratei metabolismului, astfel încât debitul cardiac normal devine insuficient,* sau de (2) *perfuzia tisulară anormală, când cea mai mare parte a debitului cardiac ajunge într-un anumit teritoriu, în timp ce la nivelul altor regiuni ale corpului aportul nutritiv este deficitar din cauza fluxului sangvin insuficient.*

Cauzele specifice ale șocului sunt discutate mai târziu în acest capitol. Pentru moment, este important de reținut faptul că toate aceste cauze duc la un *aport inadecvat de factori nutritivi în țesuturile și organele vitale și la o eliminare inadecvată a produșilor de catabolism celular din țesuturi.*

CUM SE MODIFICĂ PRESIUNEA ARTERIALĂ ÎN ȘOCUL CIRCULATOR?

Pentru numeroși medici, valoarea presiunii arteriale reprezintă indicatorul principal al statusului funcției circulatorii. Totuși, presiunea arterială poate fi deseori înșelătoare. Uneori, o persoană poate fi în șoc sever și să aibă o presiune arterială aproape normală datorită reflexelor nervoase intense care se opun scăderii presiunii. Alteori, presiunea arterială poate scădea la jumătate față de normal, fără să se instaleze starea de șoc.

În majoritatea tipurilor de șoc, în special în șocul cauzat de pierderea masivă de sânge, presiunea arterială scade concomitent cu scăderea debitului cardiac, deși de obicei variațiile acestor parametri nu sunt proporționale.

LEZAREA ȚESUTURILOR ESTE REZULTATUL FINAL AL ȘOCULUI CIRCULATOR

Când șocul circulator atinge un punct critic, indiferent de cauză, *acesta începe să se autoîntrețină.* Astfel, fluxul sangvin inadecvat inițiază deteriorarea țesuturilor, inclusiv a cordului și a sistemului circulator. Acest fapt amplifică scăderea debitului cardiac, cu formarea unui cerc vicios și agravarea șocului circulator, reducerea perfuziei tisulare, agravarea în continuare a șocului și așa mai departe, până la deces. Stadiul final al șocului circulator are o importanță deosebită, deoarece tratamentul adecvat poate inversa progresia rapidă spre deces.

STADIILE ȘOCULUI

Deoarece caracteristicile șocului circulator se modifică în funcție de severitatea acestuia, șocul se împarte în trei stadii principale:

1. Un *stadiu non-progresiv, staționar* (denumit uneori *stadiul compensat*), în care mecanismele circulatorii compensatorii normale determină în final recuperarea completă, în absența unei intervenții terapeutice.
2. Un *stadiu progresiv,* în care în absența tratamentului, șocul se agravează treptat până la deces.
3. Un *stadiu ireversibil,* în care șocul a progresat într-o asemenea măsură, încât toate terapiile sunt ineficiente și nu pot salva pacientul, chiar dacă, pentru moment, acesta este încă în viață.

În continuare vom discuta stadiile șocului circulator cauzat de scăderea volumului sangvin, fiind ilustrate principiile de bază. Ulterior vom aborda caracteristicile speciale ale șocului inițiat de alte cauze.

ȘOCUL HIPOVOLEMIC – ȘOCUL HEMORAGIC

Hipovolemia înseamnă scăderea volumului sangvin. Cea mai frecventă cauză a șocului hipovolemic este hemoragia. Hemoragia *scade presiunea de umplere a circulației* și, în consecință, scade întoarcerea venoasă. Ca urmare, debitul cardiac scade sub normal și se poate instala starea de șoc.

RELAȚIA ÎNTRE VOLUMUL SANGVIN PIERDUT, DEBITUL CARDIAC ȘI PRESIUNEA ARTERIALĂ

Figura 24-1 ilustrează efectele asupra debitului cardiac și presiunii arteriale produse de scăderea cantității de sânge din sistemul circulator în 30 de minute. Aproximativ 10% din volumul sangvin poate fi îndepărtat fără să se producă modificarea presiunii arteriale sau modificarea debitului cardiac, însă o pierdere sangvină mai importantă determină inițial scăderea debitului cardiac și apoi a presiunii arteriale, valorile ambilor parametri scăzând la zero atunci când este îndepărtat 40-45% din volumul sangvin.

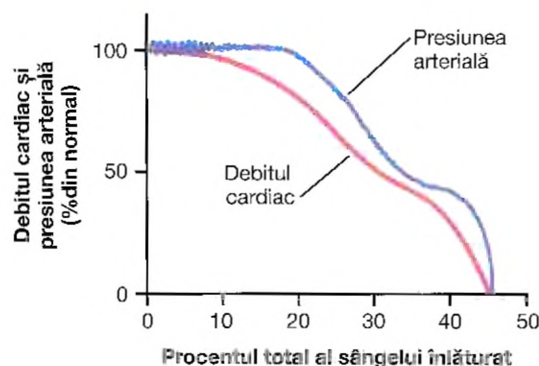


Figura 24-1. Efectul hemoragiei asupra debitului cardiac și asupra presiunii arteriale.

Reflexele simpatice compensatorii în șoc – importanța lor în menținerea presiunii arteriale. Scăderea presiunii arteriale după o hemoragie – precum și scăderea presiunii în arterele și venele pulmonare – activează reflexe simpatice puternice (inițiate în principal de baroreceptorii arteriali și de alți receptori vasculari de întindere, după cum s-a explicat în Capitolul 18). Aceste reflexe stimulează sistemul vasoconstrictor simpatic din organism, cu producerea a trei efecte importante:

1. Constricția arteriolelor din circulația sistemică, cu creșterea rezistenței periferice.
2. Constricția venelor și a rezervoarelor venoase, care contribuie la menținerea adecvată a întoarcerii venoase, chiar dacă volumul sangvin este scăzut.
3. Creșterea semnificativă a activității cardiace crește frecvența cardiacă de la 72 bătăi/min până la 160-180 bătăi/min.

Importanța reflexelor nervoase simpatice. În absența reflexelor simpatice, pierderea a 15-20% din volumul sangvin în 30 de minute duce la deces; în schimb, dacă reflexele simpatice sunt integre, organismul uman poate face față unei pierderi de 30-40% din volumul sangvin total. În consecință, prin intervenția reflexelor nervoase simpatice se poate pierde o cantitate dublă de sânge fără a se produce decesul, comparativ cu situația în care aceste reflexe nu sunt active.

Reflexele nervoase simpatice au rol mai important în menținerea presiunii arteriale decât în menținerea debitului cardiac. Revenind la **Figura 24-1**, se observă că în caz de hemoragie, presiunea arterială se menține la o valoare normală sau aproape normală pentru mai mult timp, comparativ cu debitul cardiac. Aceasta se datorează faptului că reflexele simpatice acționează în principal pentru a menține presiunea arterială și în mai mică măsură pentru a menține debitul cardiac. Ele determină creșterea presiunii arteriale prin creșterea rezistenței periferice, acțiune care nu are niciun efect asupra debitului cardiac; *constricția simpatică a venelor este însă importantă pentru a preveni scăderea prea accentuată a întoarcerii venoase și a debitului cardiac,* pe lângă rolul exercitat în menținerea presiunii arteriale.

Deosebit de interesant este al doilea nivel de platou care se produce în dreptul valorii de 50 mmHg pe curba presiunii arteriale din **Figura 24-1**. Acesta apare datorită activării răspunsului sistemului nervos central la ischemie care determină stimularea sistemului nervos simpatic atunci când creierul suferă din cauza deficitului de oxigen sau din cauza acumulării în exces a dioxidului de carbon, după cum s-a discutat în Capitolul 18. Acest efect al răspunsului sistemului nervos central la ischemie se numește "ultima linie de apărare" a reflexelor simpatice în încercarea de a împiedica scăderea alarmantă a presiunii arteriale.

Mecanismele reflexe protejează fluxul sangvin coronarian și cerebral. O consecință importantă a menținerii presiunii arteriale normale, chiar și în cazul scăderii debitului cardiac, este protecția fluxului sangvin din

vasele coronare și din creier. Stimularea simpatică nu produce o constricție semnificativă a vaselor cerebrale sau a vaselor cardiace. Mai mult, în cele două paturi vasculare, autoreglarea locală a fluxului sangvin este excelentă și împiedică scăderea semnificativă a presiunii arteriale determinată de scăderea volemiei. În consecință, fluxul sangvin la nivelul inimii și creierului se menține practic la valori normale cât timp presiunea arterială nu scade sub 70 mmHg, cu toate că în timp fluxul sangvin în alte regiuni ale corpului poate fi scăzut până la o treime sau un sfert față de normal din cauza vasoconstricției.

ȘOCUL HEMORAGIC PROGRESIV ȘI NON-PROGRESIV

Figura 24-2 ilustrează un experiment care demonstrează efectele diferitelor grade de hemoragie acută asupra evoluției presiunii arteriale. Câinii au fost anesteziați și li s-a extras sânge rapid, până când presiunea arterială a scăzut la diferite niveluri. La animalele la care presiunea arterială a scăzut imediat, dar numai până la valori de 45 mmHg (grupele I, II și III), recuperarea a fost completă; aceasta s-a produs rapid la cei la care presiunea a scăzut ușor (grupul I), dar a apărut mai lent în situațiile în care presiunea a scăzut în jurul valorii de 45 mmHg (grupul III). La cei la care presiunea arterială a scăzut sub 45 mmHg (grupurile IV, V și VI) a survenit decesul care însă s-a produs după câteva ore, timp în care sistemul circulator s-a deteriorat progresiv.

Acest experiment demonstrează faptul că recuperarea sistemului circulator se poate realiza cu condiția ca hemoragia să nu depășească un anumit prag critic. Depășirea pragului critic, fie și numai cu câțiva mililitri de sânge, stabilește în final diferența între viață și moarte. Astfel, putem afirma că șocul *progresează* atunci când hemoragia depășește un nivel critic. În consecință, *șocul se autoîntreține*, formându-se un cerc vicios care în final conduce la deteriorarea statusului circulator și la deces.

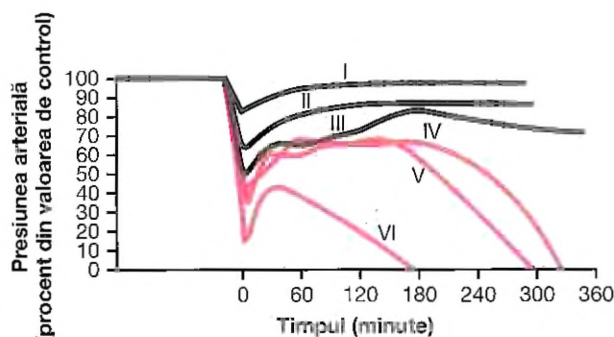


Figura 24-2. Evoluția în timp a presiunii arteriale la câine, după diferite grade de hemoragie acută. Fiecare curbă reprezintă media obținută de la șase câini.

Șocul non-progresiv – șocul compensat

În cazul în care șocul nu este suficient de sever pentru a se autoîntreține, se produce recuperarea. De aceea, șocul mai puțin sever se numește *șoc non-progresiv* sau staționar. Este numit și *șoc compensat*, ceea ce înseamnă că reflexele simpatice și alți factori compensează suficient pentru a împiedica deteriorarea progresivă a circulației.

Factorii care determină recuperarea după șoc moderat reprezintă mecanisme de feedback negativ care încearcă să restabilească debitul cardiac și presiunea arterială la normal. Printre aceștia se numără:

1. *Reflexele baroreceptoare*, care produc stimularea simpatică intensă a circulației.
2. *Răspunsul la ischemie al sistemului nervos central*, care produce o stimulare simpatică intensă în întregul organism, dar care nu este activat semnificativ decât atunci când presiunea arterială scade sub 50 mmHg.
3. *Inversarea efectului de relaxare la stres a sistemului circulator*, care determină constricția vaselor sangvine corespunzătoare unui volum sangvin diminuat, astfel încât volumul sangvin disponibil să poată ocupa în mod adecvat arborele circulator.
4. *Creșterea secreției renale de renină și formarea de angiotensină II*, care contractă arterele periferice și scad excreția hidro-salină, ambele efecte împiedicând agravarea șocului.
5. *Creșterea secreției de vasopresină (hormon antidiuretic) la nivelul hipofizei posterioare*, care contractă arterele și venele periferice și crește marcat retenția hidrică renală.
6. *Creșterea secreției de epinefrină și norepinefrină la nivelul medulosuprarenalei*, care produc contracțiaă venelor și arteriolelor periferice și creșterea frecvenței cardiace.
7. *Mecanismele compensatorii care readuc volumul sangvin la normal* includ absorbția unor cantități mari de lichid din tractul intestinal, absorbția de lichid din spațiile interstițiale în capilarele sangvine, conservarea apei și a sării la nivelul rinichiului, și creșterea senzației de sete și apetitului pentru sare, acestea din urmă stimulând ingestia de apă și alimente sărate la pacientul la care este posibil aportul oral.

Reflexele simpatice și secreția crescută de catecolamine din medulosuprarenale asigură suportul rapid pentru recuperare, deoarece sunt activate maximal în 30 de secunde până la câteva minute după producerea hemoragiei.

Angiotensina și vasopresina, precum și inversarea mecanismului de relaxare la stres, care determină constricția vaselor sangvine și a rezervoarelor venoase, necesită între 10 minute și 1 oră pentru a deveni complet active, însă contribuie semnificativ la creșterea presiunii arteriale sau la creșterea presiunii circulatorii de umplere și, implicit, la creșterea întoarcerii venoase la inimă.

În final, reajustarea volemiei prin absorbția de lichide din spațiile interstițiale și din tractul intestinal, precum și ingestia orală și absorbția unor cantități suplimentare de apă și sare,

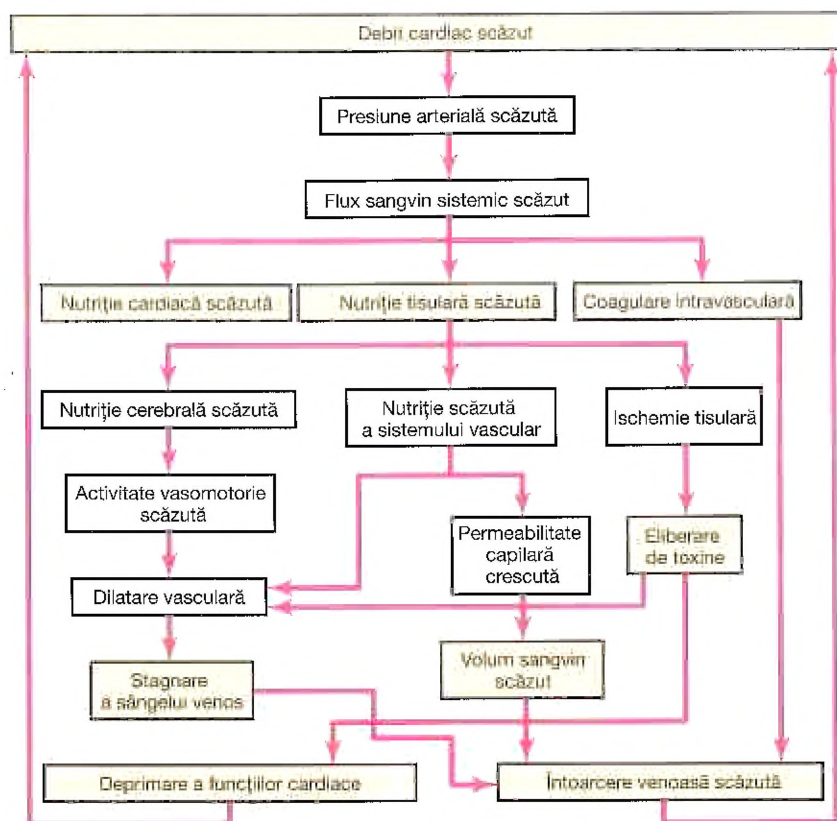


Figura 24-3. Diferite tipuri de feedback pozitiv care pot duce la progresia șocului.

sunt mecanisme care devin active după 1-48 ore, însă, în cele din urmă, recuperarea se realizează cu condiția ca șocul să nu devină atât de sever încât să ajungă în stadiul progresiv.

"Șocului progresiv" este cauzat de formarea unui cerc vicios al deteriorării cardiovasculare

Figura 24-3 ilustrează unele dintre mecanismele de feedback pozitiv care determină scăderea debitului cardiac în șoc, conducând la progresia acestuia. Unele dintre cele mai importante mecanisme de feedback sunt descrise în secțiunile următoare.

Deprimarea funcției cardiace. Atunci când presiunea arterială scade suficient, *fluxul sangvin coronarian se reduce sub nivelul necesar unei nutriții adecvate a miocardului.* Aceasta duce la diminuarea contractilității miocardului și respectiv la scăderea suplimentară a debitului cardiac. Astfel, se formează un ciclu de feedback pozitiv, iar șocul se agravează.

Figura 24-4 ilustrează curbele debitului cardiac extrapolate pentru cordul uman de la experimente realizate pe câini, care evidențiază deteriorarea progresivă a cordului în diferite momente după debutul șocului. Unui câine anesteziat i s-a extras sânge până când presiunea arterială a scăzut la valoarea de 30 mmHg, valoare ce a fost menținută la acest nivel prin continuarea sângerării sau prin retransfuzia sângelui, în funcție de necesități. Urmărind cea de-a doua

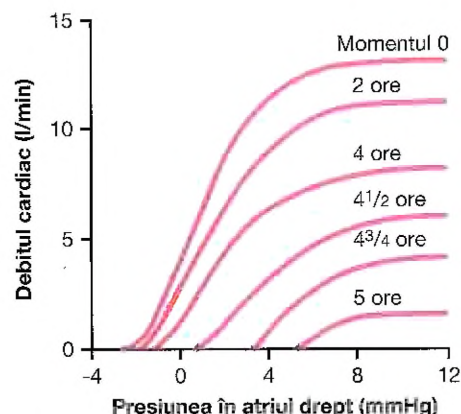


Figura 24-4. Curbele debitului cardiac în diferite momente după debutul șocului hemoragic. *(Aceste curbe au fost extrapolate pentru cordul uman din datele obținute în experimente efectuate la câini de Dr. J.W. Crowell.)*

curbă se observă că în primele 2 ore afectarea cordului a fost minimă, dar după 4 ore funcția cardiacă a scăzut cu aproximativ 40%; în ultima oră a experimentului (după 4 ore de presiune scăzută în coronare), funcția cardiacă s-a deteriorat complet.

Astfel, una dintre caracteristicile șocului progresiv, indiferent dacă este determinat de o hemoragie sau de un alt factor, constă în deteriorarea progresivă a funcției cardiace. În stadiile incipiente ale șocului, acest fenomen nu joacă un

rol semnificativ, în parte deoarece afectarea cordului nu este severă în prima oră de șoc, dar mai ales datorită faptului că inima are o capacitate de rezervă enormă, care îi permite să pompeze cu 300-400% mai mult sânge decât nevoile organismului pentru nutriția adecvată a țesuturilor. Totuși, în stadiile avansate ale șocului, deteriorarea funcției cardiace reprezintă probabil cel mai important factor care influențează progresia spre deces.

Insuficiența vasomotorie. În stadiile incipiente ale șocului, diverse reflexe circulatorii activează intens sistemul nervos simpatic. Aceasta contribuie la întârzierea reducerii debitului cardiac și în special împiedică scăderea presiunii arteriale. Se ajunge la un moment dat la situația în care fluxul sangvin spre centrul vasomotor scade și determină deprimarea progresivă a acestuia, care devine complet inactiv. De exemplu, *întreruperea completă a circulației cerebrale* determină în primele 4-8 minute cea mai intensă descărcare simpatică, însă după 10-15 minute centrul vasomotor devine atât de deprimat, încât nu se poate observa stimularea simpatică. Din fericire, centrul vasomotor rămâne funcțional în stadiile incipiente ale șocului, dacă presiunea arterială se menține peste valoarea de 30 mmHg.

Ocluzia vaselor de calibru foarte mic prin "hipervâscozitate sangvină". În timp se produce ocluzia vaselor sangvine de calibru foarte mic din sistemul circulator, contribuind astfel la progresia șocului. Cauza care a inițiat ocluzia este curgerea lentă a sângelui la nivelul microcirculației. Deoarece metabolismul tisular continuă, cu toate că fluxul sangvin scade, în vasele sangvine ajung mari cantități de acid, atât acid carbonic, cât și acid lactic, care cresc marcat aciditatea locală a sângelui. Aciditatea, în asociere cu alți produși de degradare din țesuturile ischemice, determină aglutinarea sângelui cu formarea unor microtrombi, ceea ce conduce la apariția de obstacole în vasele mici. Chiar dacă nu se produce obstrucția vaselor, tendința crescută a celulelor sangvine de a adera între ele îngreunează curgerea sângelui la nivelul microcirculației, termenul utilizat fiind de *hipervâscozitate sangvină*.

Creșterea permeabilității capilare. După mai multe ore de hipoxie capilară și absența nutrienților, permeabilitatea capilarelor crește treptat și cantități mari de lichid încep să transsudeze în țesuturi. Acest fenomen scade volumul sangvin, cu reducerea consecutivă a debitului cardiac, fapt care duce la agravarea șocului. Hipoxia capilară nu crește permeabilitatea capilară decât în stadiile avansate ale șocului prelungit.

Eliberarea de toxine din țesutul ischemic. Cercetările efectuate în domeniul șocului au sugerat faptul că acesta eliberează din țesuturi substanțe toxice – cum sunt histamina, serotonina și enzimele tisulare – care accentuează deteriorarea statusului circulator. Studiile experimentale au dovedit implicarea semnificativă în anumite tipuri de șoc a cel puțin unei toxine, *endotoxina*.

Afectarea cardiacă produsă de endotoxină. *Endotoxina* este eliberată de bacteriile Gram-negative din tractul digestiv. Fluxul sangvin intestinal diminuat determină formarea și absorbția acestei substanțe toxice. Toxina circulantă produce creșterea metabolismului celular, în pofida nutriției deficitare a celulelor; toxina are un efect specific asupra miocardului, generând *reducerea funcției cardiace*. Endotoxina poate juca un rol major în anumite tipuri de șoc, în special în "șocul septic", acest subiect fiind prezentat ulterior în acest capitol.

Deteriorarea celulară generalizată. Pe măsură ce șocul se agravează, în organism apar semne ale deteriorării celulare generalizate. Afectarea este severă la nivelul *ficatului*, după cum este ilustrat în **Figura 24-5**. Aceasta este cauzată în principal de insuficiența elementelor nutritive necesare pentru susținerea ratei crescute a metabolismului hepatocitelor, însă parțial este produsă și de expunerea hepatocitelor la orice toxină vasculară sau factor metabolic anormal generat în șoc.

Printre efectele celulare nocive care se produc în țesuturile din organism se numără:

1. Transportul activ al ionilor de sodiu și de potasiu este diminuat considerabil. Ca urmare, ionii de sodiu și de clor se acumulează în celule, iar ionii de potasiu părăsesc celulele. De asemenea, celulele devin edemațiate.
2. Activitatea mitocondriilor din hepatocite și din alte țesuturi este sever inhibată.

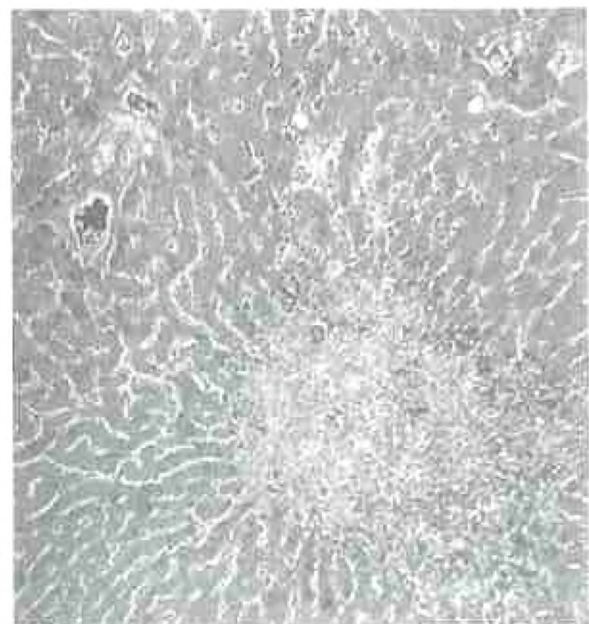


Figura 24-5. Necroza zonei centrale a unui lobul hepatic în șocul circulator sever. *(Prin amabilitatea Dr. J. W. Crowell.)*

3. Lizozomii din zone tisulare întinse încep să se deterioreze, cu eliberarea intracelulară de *hidrolaze* care agravează leziunile celulare.
4. Metabolismul elementelor nutritive, spre exemplu al glucozei, se reduce considerabil în stadiile avansate ale șocului. Acțiunile anumitor hormoni sunt de asemenea scăzute, ca de exemplu scăderea cu aproape 100% a acțiunii insulinei.

Toate aceste efecte contribuie la deteriorarea multor organe, în special (1) *ficatul*, cu diminuarea funcțiilor sale metabolice și de detoxificare; (2) *plămânii*, cu producerea edemului pulmonar și reducerea capacității de oxigenare a sângelui; și (3) *cordul*, cu scăderea tot mai accentuată a contractilității sale.

Necroza tisulară în șocul sever – apariția zonelor de necroză din cauza distribuției neuniforme a fluxului sangvin în diferite organe. Nu toate celulele din organism sunt egal afectate de starea de șoc, deoarece unele țesuturi au un aport sangvin mai mare decât altele. De exemplu, celulele adiacente capetelor arteriale ale capilarelor beneficiază de o nutriție mai bună decât celulele adiacente capetelor venoase ale acelorași capilare. În consecință, deficitul nutritiv este mai accentuat în jurul capătului venos al capilarelor. De exemplu, **Figura 24-5** ilustrează necroza centrului unui lobul hepatic, porțiunea din lobul care a fost ultima irigată de sânge pe măsură ce acesta parcurge sinusoidele hepatice.

Leziuni punctiforme similare se produc în miocard, cu toate că la acest nivel nu poate fi demonstrat un tipar repetitiv clar, așa cum se observă în cazul ficatului. Cu toate acestea, leziunile cardiace joacă un rol important în progresia spre stadiul ireversibil al șocului. Leziuni progresive se produc și în rinichi, în special în epiteliul tubilor renali, care duc la insuficiență renală și, câteva zile mai târziu, la deces prin șoc uremic. Deteriorarea țesuturilor pulmonare duce deseori la detresă respiratorie și la deces în câteva zile – fenomen denumit *sindromul plămânului de șoc.*

Acidoza din șoc. Dereglările metabolice produse în țesuturile afectate de șoc pot duce la acidoză sangvină generalizată. Aceasta este rezultatul aportului insuficient de oxigen în țesuturi, ceea ce scade marcat metabolismul oxidativ al principiilor alimentare. În această situație, celulele își obțin cea mai mare parte a energiei prin glicoliză care duce la eliminarea în sânge a unor cantități crescute de *acid lactic.* În plus, fluxul sangvin deficitar din țesuturi împiedică îndepărtarea normală a dioxidului de carbon. În celule dioxidul de carbon reacționează cu apa și formează concentrații ridicate de acid carbonic; acidul carbonic reacționează la rândul lui cu diferite substanțe chimice din țesuturi, generând în plus alte substanțe intracelulare acide. Astfel, un alt efect nociv al șocului este acidoza (atât generalizată, cât și cea locală), care determină agravarea progresivă a șocului.

Deteriorarea țesuturilor în șoc prin mecanism de feedback pozitiv și cercul vicios caracteristic șocului progresiv. Toți factorii deja discutați care pot conduce la progresia șocului reprezintă diferite tipuri de *feedback pozitiv.* Așa încât putem spune că orice creștere a gradului de șoc agravează starea de șoc.

Cu toate acestea, mecanismul de feedback pozitiv nu conduce neapărat la formarea unui cerc vicios. Apariția cercului vicios depinde de intensitatea mecanismului de feedback pozitiv. În forme ușoare de șoc, mecanismele circulatorii de feedback negativ – reflexele simpatice, inversarea mecanismului de relaxare la stres al rezervoarelor de sânge, absorbția lichidului din interstițiu în sânge și altele – pot depăși cu ușurință influențele feedback-ului pozitiv și astfel pot duce la recuperare. Însă, în șocul sever, mecanismele de feedback pozitiv devin mai puternice, ducând la o deteriorare rapidă a stării circulației, încât feedback-ul negativ normal nu readuce debitul la normal.

Reanalizând caracteristicile mecanismelor de feedback pozitiv și principiile care duc la cercul vicios discutate în Capitolul 1, se poate înțelege cu ușurință de ce există un nivel critic al debitului cardiac înainte de atingerea căruia șocul este reversibil, și dincolo de care apare un cerc vicios ce duce la deteriorarea continuă a circulației până la deces.

ȘOCUL IREVERSIBIL

Când șocul a progresat la un anumit stadiu, transfuziile sau orice alte tipuri de tratament devin insuficiente pentru a salva viața persoanei respective. Acesta este *stadiul ireversibil al șocului.* În mod ironic, chiar și în acest stadiu ireversibil, terapia poate restabili uneori presiunea arterială și debitul cardiac pentru perioade scurte de timp, însă, cu toate acestea, deteriorarea circulației continuă, iar decesul se produce după câteva minute sau ore.

Acest efect este ilustrat în **Figura 24-6**, care arată că efectuarea unei transfuzii în timpul stadiului ireversibil al șocului poate determina uneori revenirea la normal a debitului cardiac (și a presiunii arteriale). Totuși, la scurt timp, debitul cardiac scade din nou, iar transfuziile ulterioare au un efect din ce în ce mai redus. În acest moment, deteriorările au apărut în celulele miocardice, și deși nu afectează *imediat* capacitatea inimii de a pompa sângele, în timp reduc funcția de pompă a cordului suficient pentru a duce la deces. Se ajunge la un punct critic în evoluția șocului, în care leziunile tisulare sunt masive, cantitatea de enzime distructive eliberate în compartimentele lichidiene este mare, acidoza este marcată și mulți alți factori distructivi sunt activați. Din acest punct, nici chiar un debit cardiac normal menținut câteva minute nu poate inversa deteriorarea produsă. De aceea, în cazul șocului grav, se ajunge la un stadiu în care decesul este inevitabil, chiar dacă tratamentul intensiv poate restabili debitul cardiac la normal pentru perioade scurte.

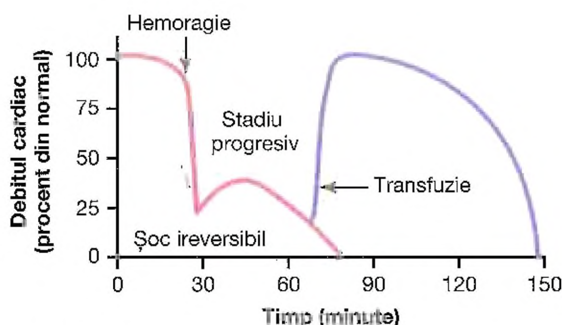


Figura 24-6. Evoluţia şocului ireversibil către deces nu poate fi oprită prin transfuzii.

Depleţia rezervelor celulare de fosfat macroergic în şocul ireversibil. Rezervele tisulare de fosfat macroergic, în special cele din ficat şi cord, sunt scăzute în stadiile avansate ale şocului. Practic, *creatina fosfat* a fost degradată în întregime, iar aproape întreaga cantitate de *adenozin trifosfat* s-a transformat în *adenozin difosfat, adenozin monofosfat* şi în *adenozină*. Ulterior, o mare parte a adenozinei difuzează din celule şi ajunge în sângele circulant, fiind transformată în acid uric, o substanţă care nu mai poate reintra în celule pentru a reconstitui adenozin fosfatul. Moleculele noi de adenozină sunt sintetizate cu o viteză de 2% pe oră din cantitatea celulară normală, ceea ce înseamnă că după epuizarea depozitelor de fosfat macroergic, refacerea acestora este dificilă.

Astfel, una dintre cele mai devastatoare consecinţe ale deteriorării din şoc şi probabil cea mai semnificativă pentru apariţia stării finale de ireversibilitate este depleţia celulară a compuşilor macroergici.

ŞOCUL HIPOVOLEMIC SECUNDAR PIERDERII DE PLASMĂ

Pierderea de plasmă din circulaţie, chiar dacă numărul de eritrocite este conservat, poate fi uneori suficient de severă pentru a scădea marcat volumul sangvin total, cauzând şoc hipovolemic tipic, asemănător cu cel determinat de o hemoragie. Pierderile importante de plasmă se produc în următoarele afecţiuni:

1. *Ocluzia intestinală* reprezintă cauza scăderii marcate a volumului plasmatic. Distensia intestinală din ocluzie blochează parţial fluxul sangvin venos în pereţii intestinali, ceea ce creşte presiunea din capilare. Această presiune determină transsudarea lichidului din capilarele intestinale în pereţii intestinali şi în lumenul intestinal. Deoarece lichidul pierdut are un conţinut proteic ridicat, rezultă scăderea proteinelor plasmatice şi reducerea volumului plasmatic.
2. La aproape toţi pacienţii cu *arsuri grave sau alte afecţiuni însoţite de denudarea tegumentelor*, pierderea masivă de plasmă la nivelul regiunilor tegumentare denudate determină scăderea marcată a volumului plasmatic.

Şocul hipovolemic secundar pierderii de plasmă are aproape aceleaşi caracteristici ca şi şocul determinat de hemoragie, cu excepţia unui factor agravant suplimentar: vâscozitatea sângelui creşte considerabil ca urmare a creşterii concentraţiei eritrocitelor în sângele restant, factor care încetineşte suplimentar fluxul sangvin.

Pierderea de fluide din compartimentele lichidiene este numită *deshidratare*; aceasta contribuie la reducerea volumului sangvin şi la apariţia unui şoc hipovolemic similar cu cel secundar hemoragiei. Unele dintre cauzele acestui tip de şoc sunt (1) sudoraţia excesivă, (2) pierderile lichidiene provocate de vărsături sau diaree severă, (3) pierderile lichidiene masive la nivel renal, (4) aportul inadecvat de lichide şi electroliţi, sau (5) distrugerea glandelor corticosuprarenale, cu abolirea secreţiei de aldosteron şi incapacitatea rinichilor de a reabsorbi ionii de sodiu, ionii de clor şi apa, situaţie cauzată de absenţa aldosteronului.

ŞOCUL HIPOVOLEMIC CAUZAT DE TRAUMATISME

Una dintre cele mai frecvente cauze ale şocului circulator este reprezentată de traumatisme. Adesea şocul se produce secundar hemoragiei determinate de traumatisme, însă poate surveni şi în absenţa hemoragiei, deoarece contuziile severe determină leziuni extensive ale capilarelor, care permit trecerea plasmei în ţesuturi. Consecinţa este reducerea marcată a volumului plasmatic şi apariţia şocului hipovolemic.

Au fost efectuate diverse încercări pentru a arăta dacă factorii toxici eliberaţi de ţesuturile traumatizate reprezintă o cauză a şocului circulator post-traumatic. Cu toate acestea, transfuzii încrucişate (de la un animal cu traumatism la un animal normal) nu au reuşit să demonstreze prezenţa unor efecte toxice semnificative.

În concluzie, şocul traumatic pare a fi consecinţa hipovolemiei, deşi poate fi implicat concomitent şi un anumit grad de şoc neurogen cauzat de pierderea tonusului vasomotor, după cum va fi discutat în continuare.

ŞOCUL NEUROGEN – CREŞTEREA CAPACITĂŢII VASCULARE

Ocazional, şocul se produce în absenţa scăderii volumului sangvin. În schimb, *capacitatea vasculară* creşte într-o asemenea măsură, încât volumul de sânge devine insuficient pentru umplerea adecvată a sistemului circulator. O cauză principală care duce la apariţia acestei situaţii este *abolirea bruscă a tonusului vasomotor*, cu dilatarea masivă consecutivă a venelor. Afecţiunea este cunoscută sub denumirea de *şoc neurogen*.

Rolul capacităţii vasculare în reglarea funcţiei circulatorii a fost discutat în Capitolul 15, unde s-a subliniat faptul că *scăderea presiunii sistemice de umplere* poate fi determinată fie de creşterea capacităţii vasculare, fie de scăderea volumului sangvin, consecinţa fiind scăderea întoarcerii venoase la inimă. Diminuarea întoarcerii venoase determinată de vasodilataţie poartă numele de *stagnare a sângelui în vene*.

Cauzele șocului neurogen. Factorii neurogeni care pot duce la abolirea tonusului vasomotor sunt următorii:

1. *Anestezia generală profundă* poate inhiba centrul vasomotor suficient de mult pentru a induce paralizie vasomotorie, cu șoc neurogen consecutiv.
2. *Anestezia spinală*, în special atunci când implică măduva spinării în totalitate, blochează eferențele nervoase simpatice și poate reprezenta o cauză posibilă de șoc neurogen.
3. *Leziunile cerebrale* reprezintă frecvent o cauză a paraliziei vasomotorii. Numeroși pacienți care au suferit o comoție cerebrală sau o contuzie în regiunile bazale ale creierului dezvoltă șoc neurogen grav. De asemenea, chiar dacă ischemia cerebrală care persistă doar câteva minute determină în general stimularea extremă a centrului vasomotor și creșterea presiunii arteriale, ischemia prelungită (cu durata mai mare de 5-10 minute) poate avea un efect opus – inactivarea totală a neuronilor vasomotori din trunchiul cerebral, cu scăderea presiunii arteriale și apariția șocului neurogen sever.

ȘOCUL ANAFILACTIC ȘI ȘOCUL HISTAMINIC

Anafilaxia reprezintă o stare alergică în care debitul cardiac și presiunea arterială scad dramatic. Reacția anafilactică (discutată în Capitolul 35) survine în principal în urma unei reacții antigen-anticorp produsă imediat după pătrunderea în circulație a unui antigen la care persoana respectivă este sensibilă. Unul dintre efectele principale este eliberarea de *histamină* sau de substanță *histamin-like* din *bazofile* și din *mastocitele* existente în țesuturile pericapilare. Histamina produce (1) creșterea capacității vasculare, deoarece induce vasodilatație venoasă, scăzând astfel marcat întoarcerea venoasă; dilatarea arteriolelor și scăderea importantă a presiunii arteriale; și (3) creșterea semnificativă a permeabilității capilare, cu trecerea rapidă a lichidului și proteinelor în spațiile tisulare. Efectul net este reducerea marcată a întoarcerii venoase și, uneori, producerea unui șoc atât de sever, încât decesul survine în câteva minute.

Injectarea intravenoasă a unor cantități mari de histamină produce "șoc histaminic", ale cărui caracteristici sunt aproape identice cu cele ale șocului anafilactic.

ȘOCUL SEPTIC

Afecțiunea cunoscută în trecut cunoscută sub denumirea de septicemie în prezent este denumită *șoc septic*. Acest termen se referă la o infecție bacteriană larg diseminată în corp, infecția fiind răspândită pe calea fluxului circulator de la un țesut la altul, cu producerea de leziuni extensive. Există numeroase tipuri de șoc septic deoarece infecțiile bacteriene care îl pot cauza sunt de multe tipuri și pot produce efecte diferite. Majoritatea cazurilor de șoc septic sunt provocate de bacteriile Gram-pozitive, urmate ca frecvență de cele provocate de bacteriile Gram-negative producătoare de endotoxine.

Șocul septic este extrem de important pentru clinician, deoarece, cu excepția șocului cardiogen, șocul septic reprezintă cea mai frecventă cauză de deces prin șoc în spitale.

Cauzele tipice de șoc septic sunt următoarele:

1. Peritonita produsă prin diseminarea unei infecții de la nivelul uterului sau trompelor uterine, după un avort efectuat în condiții septice.
2. Peritonita secundară perforației gastrointestinale, perforație produsă de o afecțiune intestinală sau de traumatisme.
3. Infecția generalizată a organismului produsă prin diseminarea unei infecții cutanate, cum ar fi o infecție streptococică sau stafilococică.
4. Gangrena generalizată, cauzată de bacilii gangrenei gazoase, care inițial diseminează la nivelul țesuturilor periferice și pot ajunge pe calea fluxului sangvin în organele interne, în special în ficat.
5. Diseminarea pe cale sangvină a unei infecții cu originea în rinichi sau tractul urinar, produsă adesea de bacili din colon.

Trăsăturile caracteristice șocului septic. Deoarece există numeroase tipuri de șoc septic, clasificarea acestei afecțiuni este dificilă. Caracteristici frecvent observate sunt următoarele:

1. Febra înaltă.
2. Vasodilatație generalizată marcată, în special la nivelul țesuturilor infectate.
3. Creșterea debitului cardiac la circa 50% din pacienți, cauzată de dilatația arteriolară din țesuturile infectate, precum și de rata metabolică crescută și de vasodilatație, efecte apărute ca urmare a stimulării metabolismului celular de către toxinele bacteriene și a creșterii temperaturii corpului.
4. Creșterea vâscozității sângelui cauzată de aglutinarea eritrocitelor ca răspuns la degenerarea tisulară.
5. Formarea unor microtrombi în diferite regiuni ale corpului, afecțiunea fiind numită *coagulare intravasculară diseminată*. Aceasta duce la consumul factorilor de coagulare, astfel încât se produc hemoragii în țesuturi, în special la nivelul pereților tractului intestinal.

În stadiile incipiente ale șocului septic, pacientul nu prezintă de obicei semne de colaps circulator, ci numai semne ale infecției bacteriene. Pe măsură ce infecția se agravează, este implicat și sistemul circulator, fie din cauza extensiei directe a infecției, fie secundar, ca rezultat al acțiunii toxinelor bacteriene, cu trecerea consecutivă a plasmei în țesuturile infectate prin pereții capilari deteriorați. Se ajunge în cele din urmă la un punct critic în care afectarea circulatorie devine progresivă, la fel ca și în celelalte tipuri de șoc. Stadiile finale ale șocului septic nu se deosebesc semnificativ de stadiile finale ale șocului hemoragic, chiar dacă factorii inițiatori ai celor două afecțiuni sunt diferiți.

FIZIOLOGIA TRATAMENTULUI ȘOCULUI

TERAPIA DE SUBSTITUȚIE

Transfuziile de sânge și plasmă. În șocul hemoragic, tratamentul de elecție este reprezentat de transfuzia de sânge integral. Dacă șocul este secundar pierderii de plasmă, tratamentul de elecție constă în administrarea plasmei; când cauza șocului este deshidratarea, administrarea unei soluții adecvate de electroliți poate corecta starea de șoc.

Sângele integral nu este întotdeauna disponibil, cum se poate întâmpla pe câmpul de luptă. Plasma poate fi un substitut adecvat al sângelui integral, deoarece determină creșterea volumului sangvin și restabilește hemodinamica normală. Plasma nu poate normaliza hematocritul, dar organismul uman poate suporta o scădere a hematocritului până la aproximativ jumătate din valoarea normală înainte de a apărea consecințe grave, cu condiția ca debitul cardiac să fie adecvat. De aceea, în situații de urgență, se utilizează plasma în locul sângelui integral pentru tratamentul șocului hemoragic sau al șocului hipovolemic.

Există situații în care plasma nu este disponibilă. Pentru aceste cazuri au fost creați diferiți *substituenți plasmatici* care îndeplinesc aceleași funcții hemodinamice ca și plasma. Unul dintre acești substituenți este soluția de dextran.

Soluția de dextran ca substituent plasmatic. Proprietatea principală a unui substituent plasmatic cu adevărat eficient este remanența în sistemul circulator – cu alte cuvinte, să nu fie filtrat prin porii capilarelor în țesuturi. În plus, soluția trebuie să fie non-toxică și să conțină cantități adecvate de electroliți, pentru a nu produce dezechilibre electrolitice ale lichidelor extracelulare după administrare.

Pentru a rămâne în circulație, substituentul plasmatic trebuie să conțină o substanță cu greutatea moleculară suficient de mare încât să genereze presiune coloid-osmotică. Dintre substanțele create în acest scop se remarcă *dextranul*, un polizaharid format prin polimerizarea glucozei. Anumite bacterii secretă dextran ca produs secundar al creșterii lor, iar dextranul disponibil comercial poate fi obținut utilizând culturi bacteriene. Prin modificarea condițiilor de creștere a bacteriilor, greutatea moleculară a dextranului poate fi controlată astfel încât aceasta să ajungă la valoarea dorită. Dextranii cu greutăți moleculare adecvate nu traversează porii capilarelor și astfel pot substitui proteinele plasmatice ca agenți coloid-osmotici.

Utilizarea dextranului purificat pentru menținerea presiunii coloid-osmotice nu provoacă reacții toxice semnificative; de aceea, soluțiile care conțin această substanță au înlocuit satisfăcător plasma în tratamentele de substituție lichidiană.

TRATAMENTUL ȘOCULUI NEUROGEN ȘI AL ȘOCULUI ANAFILACTIC CU MEDICAMENTE SIMPATOMIMETICE

Medicamentele simpatomimentice mimează stimularea simpatică. Aceste medicamente includ *norepinefrina, epinefrina* și un număr mare de medicamente cu durată lungă de acțiune care au același efect ca epinefrina și norepinefrina.

Beneficiul administrării medicamentelor simpatomimetice este extrem de mare în două tipuri de șoc. Primul dintre acestea este *șocul neurogen*, în care sistemul nervos simpatic este puternic inhibat. Administrarea unui medicament simpatomimetic substituie acțiunile simpatice, care sunt reduse și deseori poate restabili integral funcția circulatorie.

Al doilea tip de șoc în care medicamentele simpatomimetice sunt benefice este *șocul anafilactic*, în care excesul de histamină are un rol predominant. Medicamentele simpatomimetice au efect vasoconstrictor și se opun efectului vasodilatator al histaminei. În consecință, atât epinefrina, norepinefrina, cât și alte medicamente simpatomimetice au rolul de a salva viața pacientului.

Nu a fost dovedit un beneficiu semnificativ al medicamentelor simpatomimetice în șocul hemoragic. Explicația constă în faptul că în acest tip de șoc sistemul nervos simpatic este aproape întotdeauna activat maximal de către reflexele circulatorii; în sângele circulant există deja concentrații crescute de norepinefrină și epinefrină, iar medicamentele simpatomimetice nu au practic niciun efect benefic suplimentar.

ALTE METODE DE TRATAMENT

Tratamentul prin poziționarea declivă a capului. Când presiunea arterială scade marcat, situație întâlnită în majoritatea tipurilor de șoc, în special în șocul hemoragic sau în șocul neurogen, poziționarea capului pacientului cu cel puțin 30 de centimetri sub nivelul membrelor inferioare contribuie la creșterea întoarcerii venoase și, implicit, la creșterea debitului cardiac. Poziționarea declivă a capului este primul gest esențial în tratamentul multor tipuri de șoc.

Oxigenoterapia. Deoarece efectul nociv major în șoc este scăderea aportului de oxigen la nivel tisular, administrarea de oxigen este benefică în numeroase situații. Însă, această intervenție nu are întotdeauna beneficiul scontat, deoarece în majoritatea tipurilor de șoc problema nu este oxigenarea sângelui la nivel pulmonar, ci transportul inadecvat al sângelui oxigenat.

Tratamentul cu glucocorticoizi. Glucocorticoizii sunt hormoni corticosuprarenalieni implicați în controlul metabolismului glucozei. La pacienții aflați în șoc sever, glucocorticoizii se administrează din mai multe motive: (1) experimentele au dovedit empiric faptul că glucocorticoizii cresc contractilitatea cardiacă în stadiile avansate ale șocului; (2) glucocorticoizii stabilizează lizozomii celulelor și astfel

împiedică eliberarea enzimelor lizozomale în citoplasmă, prevenind deteriorarea tisulară secundară; și (3) glucocorticoizii pot stimula metabolismul glucozei în celulele grav afectate.

STOPUL CIRCULATOR

O tulburare extrem de asemănătoare cu șocul circulator este stopul circulator, în care fluxul sangvin încetează complet. Această situație poate apărea, de exemplu, ca rezultat al *stopului cardiac* sau al *fibrilației ventriculare.*

Fibrilația ventriculară poate fi stopată prin aplicarea unui șoc electric extern, principiile fundamentale fiind descrise în Capitolul 13.

În cazul stopului cardiac complet, ritmul cardiac normal poate fi restabilit prin inițierea imediată a procedurilor de resuscitare cardio-pulmonară, în asociere cu ventilația artificială care asigură cantități adecvate de oxigen.

EFECTUL STOPULUI CIRCULATOR ASUPRA CREIERULUI

În stopul circulator, o problemă esențială este prevenirea apariției leziunilor cerebrale cauzate de oprirea fluxului sangvin. În general, un stop circulator cu durata mai mare de 5-8 minute determină leziuni ireversibile de mică amploare la peste jumătate dintre pacienți. Stopul circulator cu durata de 10-15 minute determină aproape întotdeauna leziuni cerebrale masive ireversibile.

Timp de mai mulți ani s-a considerat că acest efect devastator asupra creierului este produs de hipoxia cerebrală din timpul stopului circulator. Experimentele au demonstrat însă faptul că, atunci când se împiedică formarea trombilor în vasele cerebrale, se previne deteriorarea cerebrală precoce întâlnită în stopul circulator. De exemplu, în experimentele efectuate pe animale, la inițierea stopului circulator, întreaga cantitate de sânge a fost îndepărtată din sistemul circulator al animalului, fiind reintrodusă apoi, după remisiune, așa încât nu s-a putut produce coagularea intravasculară a sângelui. În acest experiment, creierul a rezistat la oprirea circulației timp de 30 de minute fără producerea unor leziuni cerebrale permanente. De asemenea, s-a dovedit că administrarea de heparină sau streptokinază (pentru prevenirea coagulării sângelui) înainte de oprirea inimii crește perioada de supraviețuire a creierului de două până la patru ori față de normal.

Bibliografie

Angus DC, van der Poll T: Severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 369:840, 2013.

Annane D, Sebille V, Charpentier C, et al: Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. JAMA 288:862, 2002.

Burry LD, Wax RS: Role of corticosteroids in septic shock. Ann Pharmacother 38:464, 2004.

Crowell JW, Smith EE: Oxygen deficit and irreversible hemorrhagic shock. Am J Physiol 206:313, 1964.

Galli SJ, Tsai M, Piliponsky AM: The development of allergic inflammation. Nature 454:445, 2008.

Goodnough LT, Shander A: Evolution in alternatives to blood transfusion. Hematol J 4:87, 2003.

Guyton AC, Jones CE, Coleman TG: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation. Philadelphia: WB Saunders, 1973.

Huet O, Chin-Dusting JP: Septic shock: desperately seeking treatment. Clin Sci (Lond) 126:31, 2014.

Kar B, Basra SS, Shah NR, Loyalka P: Percutaneous circulatory support in cardiogenic shock: interventional bridge to recovery. Circulation 125:1809, 2012.

Kobayashi L, Costantini TW, Coimbra R: Hypovolemic shock resuscitation. Surg Clin North Am 92:1403, 2012.

Lam SW, Bauer SR, Guzman JA: Septic shock: the initial moments and beyond. Cleve Clin J Med 80:175, 2013.

Lieberman PL: Recognition and first-line treatment of anaphylaxis. Am J Med 127(1 Suppl):S6, 2014.

McNeer RR, Varon AJ: Pitfalls of hemodynamic monitoring in patients with trauma. Anesthesiol Clin 31:179, 2013.

Myburgh JA, Mythen MG: Resuscitation fluids. N Engl J Med 369:1243, 2013.

Neligan PJ, Baranov D: Trauma and aggressive homeostasis management. Anesthesiol Clin 31:21, 2013.

Reynolds HR, Hochman J: Cardiogenic shock: current concepts and improving outcomes. Circulation 117:686, 2008.

Rushing GD, Britt LD: Reperfusion injury after hemorrhage: a collective review. Ann Surg 247:929, 2008.

Toh CH, Dennis M: Disseminated intravascular coagulation: old disease, new hope. BMJ 327:974, 2003.

Wilson M, Davis DP, Coimbra R: Diagnosis and monitoring of hemorrhagic shock during the initial resuscitation of multiple trauma patients: a review. J Emerg Med 24:413, 2003.

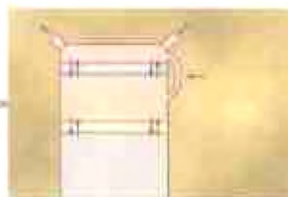


V

PARTEA

Fluidele corpului și rinichii

CUPRINS



Compartimentele lichidiene ale organismului: lichidele extracelular și intracelular; edemul

Menținerea unui volum relativ constant și a unei compoziții stabile a lichidelor organismului este esențială pentru homeostazie. Unele dintre cele mai frecvente și importante probleme întâlnite în practica medicală sunt consecința disfuncției sistemelor de control implicate în menținerea echilibrului lichidian al organismului. În acest capitol, precum și în capitolele următoare care prezintă funcția renală, sunt abordate aspecte referitoare la reglarea generală a volumului lichidian al organismului, constituenții lichidului extracelular, echilibrul acido-bazic și controlul schimburilor lichidiene între compartimentele extracelular și intracelular.

APORTUL ȘI ELIMINAREA DE LICHID SUNT EGALE ÎN CONDIȚII NORMALE

Stabilitatea relativă a compoziției lichidelor organismului este remarcabilă, deoarece există un schimb permanent de lichid și solvați între organism și mediul extern, precum și între diferitele compartimente ale organismului. De exemplu, aportul lichidian este foarte variabil și trebuie echilibrat printr-o eliminare egală de lichid, astfel încât să fie împiedicată creșterea sau reducerea volumului compartimentelor lichidiene ale organismului.

APORTUL ZILNIC DE APĂ

Apa din organism provine din două surse principale: (1) lichidele ingerate și apa conținută de alimente, care reprezintă în mod normal aproximativ 2100 ml/zi, și (2) apa formată în organism prin oxidarea carbohidraților, care reprezintă aproximativ 200 ml/zi. Prin aceste mecanisme este asigurat un aport hidric total de aproximativ 2300 ml/zi (**Tabelul 25-1**). Aportul hidric variază însă foarte mult de la un individ la altul și chiar la același individ, în funcție de climă, de obiceiuri și de nivelul activității fizice.

PIERDEREA ZILNICĂ DE APĂ DIN ORGANISM

Pierderea insensibilă de apă. Unele dintre pierderile hidrice nu pot fi reglate cu exactitate. De exemplu, există pierderi continue de apă prin evaporare la nivelul tractului respirator și prin difuziune la nivel cutanat, care cumulat reprezintă aproximativ 700 ml/zi în condiții normale. *Pierderile hidrice* pe aceste căi sunt denumite *insensibile,* deoarece nu sunt conștientizate de individ, chiar dacă se produc în mod continuu la toate ființele umane.

Pierderea insensibilă de apă la nivel cutanat este independentă de sudorație și este prezentă chiar și la persoanele cu absență congenitală a glandelor sudoripare; cantitatea medie de apă care se pierde prin difuziune la nivel cutanat este cuprinsă între 300 și 400 ml/zi. Această cantitate este minimalizată de stratul cornos al tegumentului, bogat în colesterol, care constituie o barieră împotriva pierderii excesive de apă prin difuziune. Atunci când stratul cornos este denudat, așa cum se întâmplă în arsurile unor suprafețe întinse, rata de evaporare poate crește de până la 10 ori, ajungând la 3-5 l/zi. Din acest motiv, pacienților cu arsuri trebuie să li se administreze cantități mari de lichid, de obicei intravenos, pentru a contrabalansa pierderile.

Pierderea insensibilă de apă la nivelul tractului respirator este în medie de aproximativ 300-400 ml/zi. Înainte de a fi expirat, aerul pătruns în tractul respirator devine saturat cu vapori de apă, la o presiune a vaporilor de aproximativ 47 mmHg. Deoarece presiunea vaporilor în aerul inspirat este de obicei mai mică de 47 mmHg, apa este pierdută în permanență la nivel pulmonar, odată cu respirația. Când temperatura este scăzută, presiunea atmosferică a vaporilor de apă scade aproape de valoarea zero, fapt care amplifică pierderile de apă prin plămâni proporțional cu scăderea temperaturii. Aceasta explică senzația de uscăciune resimțită la nivelul căilor respiratorii atunci când vremea este rece.

Pierderea de lichid prin sudorație. Cantitatea de apă pierdută prin sudorație este foarte variabilă, în funcție de activitatea fizică și de temperatura ambiantă. Volumul sudoral este în mod normal de aproximativ 100 ml/zi, dar când este foarte cald sau în timpul activității fizice intense, pierderea de apă prin sudorație ajunge uneori la 1-2 l/oră. Aceasta ar putea conduce la depleția rapidă a lichidelor corporale, dacă aportul lichidian nu ar fi de asemenea crescut prin activarea mecanismului setei, discutat în Capitolul 29.

Pierderea de apă prin materiile fecale. Prin materiile fecale se pierde în mod normal numai o cantitate mică de apă (100 ml/zi). Această cantitate poate crește la câțiva litri pe zi la persoanele cu diaree severă. Din acest motiv, diareea severă poate pune viața în pericol dacă nu este tratată în decurs de câteva zile.

Tabelul 25-1 Aportul și eliminarea zilnică de apă (ml/zi)

	În condiții normale	Efort fizic intens și prelungit
Aport		
Lichide ingerate	2100	?
Din metabolism	200	200
Aport total	2300	?
Eliminare		
Insensibilă (la nivel cutanat)	350	350
Insensibilă (la nivel pulmonar)	350	650
Sudorație	100	5000
Materii fecale	100	100
Urină	1400	500
Eliminare totală	2300	6600

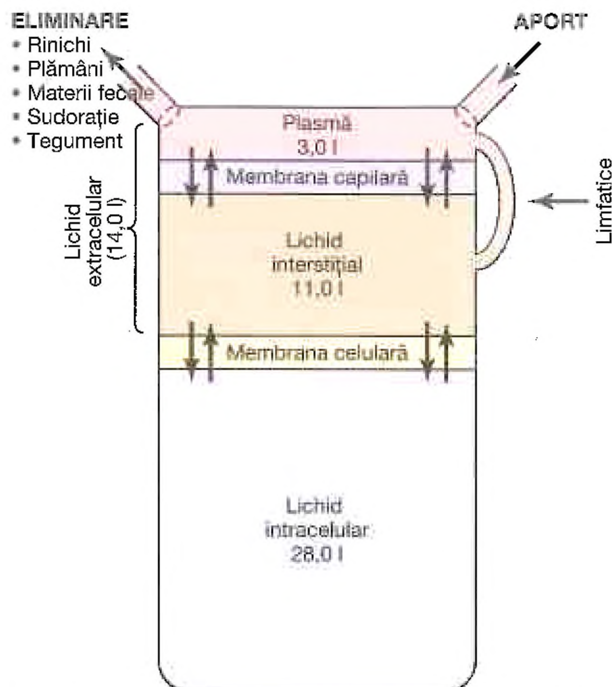


Figura 25-1. Privire de ansamblu asupra reglării echilibrului hidric al organismului, cu ilustrarea principalelor compartimente lichidiene, precum și a membranelor care le delimitează. Valorile indicate corespund unui individ cu greutatea de 70 kilograme.

Pierderea de apă la nivel renal. O ultimă cale de pierdere a apei din organism este reprezentată de excreția urinară. Există numeroase mecanisme care controlează rata excreției de urină. De fapt, cea mai importantă modalitate prin care organismul menține echilibrul între aportul și eliminarea de apă, precum și între aportul și eliminarea celor mai mulți electroliți, este reprezentată de controlul ratelor de excreție renală a acestor substanțe. De exemplu, volumul urinar poate fi de numai 0,5 l/zi la o persoană deshidratată sau poate crește până la 20 l/zi la o persoană care a ingerat cantități foarte mari de apă.

Aportul celor mai mulți dintre electroliții organismului, precum sodiul, clorul și potasiul, este de asemenea variabil. La unele persoane, aportul de sodiu poate fi de numai 20 mEq/zi, în timp ce la altele poate ajunge la 300-500 mEq/zi. Rolul rinichilor este de a ajusta rata excreției apei și electroliților, astfel încât acestea să echilibreze exact aportul acestor substanțe, precum și de a compensa pierderile masive de apă și electroliți înregistrate în anumite stări patologice. În capitolele 26-31 se vor discuta mecanismele care permit rinichilor să îndeplinească aceste funcții remarcabile.

COMPARTIMENTELE LICHIDIENE ALE ORGANISMULUI

Lichidul din organism este distribuit în principal între două compartimente, denumite *lichidul extracelular* și *lichidul intracelular* (**Figura 25-1**). Lichidul extracelular este reprezentat de *lichidul interstițial* și de *plasma sangvină*.

Există de asemenea un alt compartiment lichidian mic, denumit *lichid transcelular*. Acest compartiment include lichidul sinovial, lichidul peritoneal, lichidul pericardic, lichidul intraocular, precum și lichidul cefalorahidian; lichidul transcelular este de obicei considerat a fi un tip specializat de lichid extracelular, deși în unele cazuri compoziția sa poate fi semnificativ diferită de cea a plasmei sau a lichidului interstițial. Lichidele compartimentului transcelular reprezintă împreună aproximativ 1-2 litri.

În cazul unui adult cu greutatea de 70 kilograme, cantitatea totală de apă din organism reprezintă aproximativ 60% din greutatea corporală, adică aproximativ 42 de litri. Acest procent variază în funcție de vârstă, sex și gradul de obezitate. Odată cu înaintarea în vârstă, lichidul reprezintă un procent din ce în ce mai mic din greutatea corporală. Aceasta este parțial consecința faptului că, în general, procesul de îmbătrânire se asociază cu creșterea procentului reprezentat de grăsime raportat la greutatea corporală, ceea ce reduce procentul de apă din corp.

Deoarece organismul feminin conține în mod normal un procent mai ridicat de țesut adipos decât organismul masculin, la femei cantitatea totală de apă din organism reprezintă în medie aproximativ 50% din greutatea corporală. La copiii născuți prematur și la nou-născuți, cantitatea totală de apă din organism variază între 70 și 75% din greutatea corporală. Așadar, atunci când se discută despre „valorile medii" corespunzătoare compartimentelor lichidiene ale organismului, trebuie ținut cont de faptul că există variații în funcție de vârstă, sex și procentul de țesut adipos corporal.

În multe alte țări, valoarea greutății corporale medii (și procentul de țesut adipos) a înregistrat o creștere rapidă în ultimii 30 de ani. În prezent, greutatea corporală medie la bărbații de peste 20 de ani din Statele Unite ale Americii este estimată a fi de aproximativ 86,4 kg, iar la femei de 74,1 kg. Prin urmare, datele prezentate în acest capitol (precum și în altele) pentru un adult „obișnuit" cu greutatea de 70 kg ar trebui ajustate corespunzător pentru majoritatea indivizilor

atunci când se discută despre compartimentele lichidiene ale organismului.

COMPARTIMENTUL LICHIDIAN INTRACELULAR

Aproximativ 28 din cei 42 de litri de lichid din organism se află în interiorul celor 100 de trilioane de celule ale corpului; acesta este *lichidul intracelular.* Astfel, în cazul unei persoane „obișnuite", lichidul intracelular reprezintă aproximativ 40% din greutatea corporală.

În fiecare celulă există o asociere particulară eterogenă de constituenți, dar concentrațiile acestor substanțe sunt similare în toate celulele. De fapt, compoziția lichidului celular este în mod remarcabil similară chiar și la animale din specii diferite, de la microorganismele cele mai primitive până la oameni. Din acest motiv, deși este distribuit în numeroase celule, lichidul intracelular este considerat a fi un vast compartiment lichidian.

COMPARTIMENTUL LICHIDIAN EXTRACELULAR

Lichidele aflate în afara celulelor sunt denumite în mod colectiv *lichid extracelular.* În cazul unui adult cu greutatea de 70 kilograme, aceste lichide reprezintă aproximativ 20% din greutatea corpului, adică aproximativ 14 litri. Cele mai mari compartimente ale lichidului extracelular sunt *lichidul interstițial,* care constituie mai mult de trei sferturi (11 litri) din lichidul extracelular, și *plasma,* care reprezintă aproximativ un sfert din lichidul extracelular, sau aproximativ 3 litri. Plasma este componenta acelulară a sângelui; între plasmă și lichidul interstițial există un schimb permanent de substanțe, desfășurat prin porii membranei capilare. Acești pori sunt înalt permeabili pentru toți solvații din lichidul extracelular, cu excepția proteinelor. Prin urmare, lichidele diferitelor compartimente extracelulare se amestecă în mod constant, astfel încât plasma și lichidele interstițiale au aproape aceeași compoziție, cu excepția proteinelor, care au o concentrație mai mare în plasmă.

VOLUMUL SANGVIN

Sângele conține atât lichid extracelular (lichid plasmatic), cât și lichid intracelular (lichidul din eritrocite). Sângele este însă considerat un compartiment lichidian separat, deoarece este bine delimitat, fiind conținut în sistemul circulator. Volumul sangvin este important în mod special pentru controlul dinamicii cardiovasculare.

La persoanele adulte, volumul mediu de sânge reprezintă aproximativ 7% din greutatea corporală, sau aproximativ 5 litri. Aproximativ 60% din sânge este reprezentat de plasmă și 40% de eritrocite, dar aceste procente prezintă o variație inter-individuală considerabilă în funcție de sex, greutate corporală și alți factori.

Hematocritul (volumul eritrocitelor). Hematocritul este componenta sângelui reprezentată de eritrocite, fiind măsurat prin centrifugarea sângelui într-un „tub de hematocrit" până la sedimentarea eritrocitelor la baza tubului. Deoarece sedimentarea perfectă a eritrocitelor este imposibilă, aproximativ 3-4% din plasmă rămâne printre celule, astfel încât hematocritul real reprezintă numai 96% din hematocritul măsurat.

La persoanele de sex masculin, valoarea normală a hematocritului este de aproximativ 0,40, iar la persoanele de sex feminin de aproximativ 0,36. La persoanele cu *anemie* severă, hematocritul poate scădea până la 0,10, valoare la care menținerea funcțiilor vitale este la limită. În mod contrar, există afecțiuni asociate cu hiperproducție de eritrocite, care conduce la *policitemie.* În aceste condiții, hematocritul poate crește până la valoarea de 0,65.

COMPOZIȚIA LICHIDELOR EXTRACELULAR ȘI INTRACELULAR

În **Figurile 25-2** și **25-3**, precum și în **Tabelul 25-2**, sunt prezentate comparativ compoziția lichidului extracelular (care include plasma și lichidul interstițial) și compoziția lichidului intracelular.

COMPOZIȚIA IONICĂ A PLASMEI ESTE SIMILARĂ CU CEA A LICHIDULUI INTERSTIȚIAL

Deoarece plasma și lichidul interstițial sunt separate doar de membrane capilare înalt permeabile, compoziția ionică a acestora este similară. Cea mai importantă diferență între aceste două compartimente este concentrația mai mare de proteine în plasmă; deoarece capilarele au o permeabilitate redusă pentru proteinele plasmatice, în majoritatea țesuturilor trec în spațiile interstițiale numai cantități scăzute de proteine.

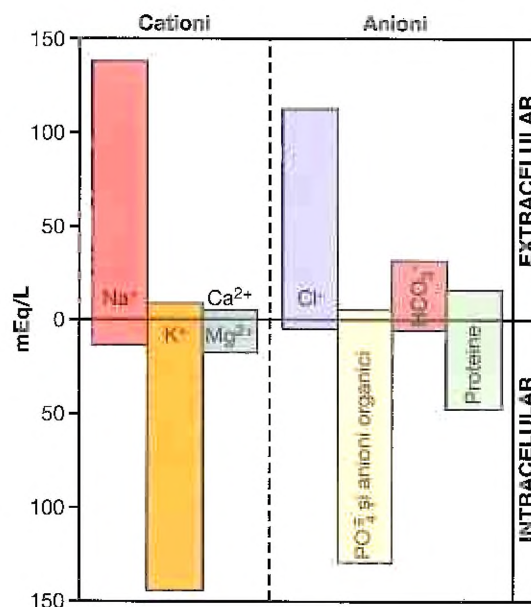


Figura 25-2. Principalii cationi și anioni din lichidele intracelular și extracelular. În cazul ionilor de Ca^{2+} și de Mg^{2+} se iau în considerare concentrațiile însumate. Concentrațiile prezentate corespund ionilor liberi și ionilor complecși considerați împreună.

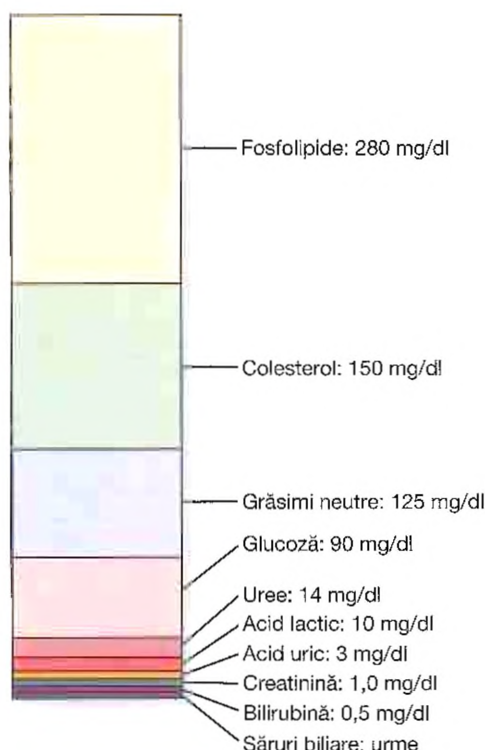


Figura 25-3. Substanțele plasmatice care nu sunt electroliți.

Datorită *efectului Donnan*, concentrația ionilor cu sarcină electrică pozitivă (cationilor) este ușor mai mare (cu aproximativ 2%) în plasmă decât în lichidul interstițial. Sarcina electrică netă a proteinelor plasmatice este negativă, iar în consecință acestea au tendința de a lega cationi, precum ionii de sodiu și de potasiu, care sunt astfel reținuți în plasmă în cantități suplimentare alături de proteinele plasmatice. În mod contrar, deoarece sarcinile electrice negative ale proteinelor plasmatice resping ionii încărcați negativ (anionii), concentrația anionilor este ușor mai mare în lichidul interstițial, în comparație cu plasma. Din rațiuni practice însă, compoziția ionică a lichidului interstițial și cea a plasmei sunt considerate a fi aproximativ egale.

Revenind la **Figura 25-2,** se observă că lichidul extracelular, care include plasma și lichidul interstițial, conține mari cantități de ioni de sodiu și de clor, cantități moderate de bicarbonat și numai cantități reduse de ioni de potasiu, calciu, magneziu și de ioni ai acizilor organici.

Compoziția lichidului extracelular este reglată cu precizie de diverse mecanisme, în special de către rinichi, după cum se va discuta ulterior. Astfel, celulele se găsesc în permanență într-un mediu lichid care conține concentrații optime de electroliți și elemente nutritive, necesare pentru funcționarea celulară adecvată.

CONSTITUENȚII LICHIDULUI INTRACELULAR

Lichidul intracelular este separat de lichidul extracelular prin membranele celulare care sunt înalt permeabile pentru apă, dar nu și pentru majoritatea electroliților organismului.

Tabelul 25-2 Concentrațiile osmolare ale unor substanțe în lichidele extracelular și intracelular

	Plasmă (mOsm/l H_2O)	Interstițial (mOsm/l H_2O)	Intracelular (mOsm/l H_2O)
Na^+	142	139	14
K^+	4,2	4,0	140
Ca^{2+}	1,3	1,2	0
Mg^{2+}	0,8	0,7	20
Cl^-	106	108	4
HCO_3^-	24	28,3	10
HPO_4^-, $H_2PO_4^-$	2	2	11
SO_4^-	0,5	0,5	1
Fosfocreatină			45
Carnozină			14
Aminoacizi	2	2	8
Creatină	0,2	0,2	9
Lactat	1,2	1,2	1,5
Adenozin trifosfat			5
Hexoză monofosfat			3,7
Glucoză	5,6	5,6	
Proteine	1,2	0,2	4
Uree	4	4	4
Altele	4,8	3,9	10
Total mOsm/l	299,8	300,8	301,2
Activitatea osmolară corectată (mOsm/l)	282,0	281,0	281,0
Presiunea osmotică totală la 37°C (mmHg)	5441	5423	5423

Spre deosebire de lichidul extracelular, lichidul intracelular conține doar cantități mici de sodiu și de clor, și nu conține aproape deloc ioni de calciu. În schimb, conține cantități mari de ioni de potasiu și de ioni fosfat, la care se adaugă cantități moderate de ioni de magneziu și de ioni sulfat, toate aceste tipuri de ioni găsindu-se în concentrații scăzute în lichidul extracelular. De asemenea, celulele conțin o cantitate crescută de proteine, de aproape patru ori mai mare decât cea din plasmă.

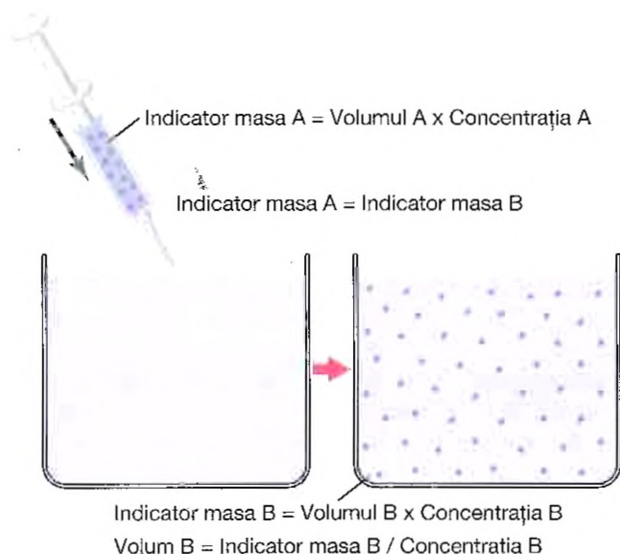


Figura 25-4. Măsurarea volumelor de lichid cu ajutorul metodei diluției substanței indicatoare.

MĂSURAREA VOLUMULUI DIFERITELOR COMPARTIMENTE LICHIDIENE ALE ORGANISMULUI – PRINCIPIUL DILUȚIEI SUBSTANȚEI INDICATOARE

Volumul unui compartiment lichidian al organismului poate fi măsurat prin introducerea unei substanțe indicatoare în compartimentul respectiv, urmată de dispersia omogenă a acestei substanțe în întregul volum lichidian, după care se analizează gradul de diluție. În **Figura 25-4** este prezentată metoda „diluției substanței indicatoare", utilizată pentru măsurarea volumului unui compartiment lichidian. Această metodă are la bază principiul conservării masei, ceea ce înseamnă că masa totală a substanței, măsurată după dispersia acesteia în compartimentul lichidian, este egală cu masa substanței introduse în compartiment.

În exemplul prezentat în **Figura 25-4**, o cantitate mică de colorant sau dintr-o altă substanță este injectată într-un recipient prin intermediul unei seringi, apoi este lăsată să se disperseze până la omogenizare completă. Din recipient este ulterior prelevată o probă de lichid, urmată de analiza chimică, fotoelectrică sau prin alte metode a concentrației substanței. Dacă substanța nu difuzează în afara compartimentului, masa totală a substanței din compartiment (volumul B x concentrația B) va fi egală cu masa totală de substanță introdusă în compartiment (volumul A x concentrația A). Printr-o simplă rearanjare a ecuației, se poate calcula volumul necunoscut al compartimentului B:

$$\text{Volumul B} = \frac{\text{Volumul A} \times \text{Concentrația A}}{\text{Concentrația B}}$$

Se observă că singurele valori care trebuie cunoscute pentru a efectua acest calcul sunt (1) cantitatea totală de substanță injectată în recipient (numărătorul ecuației) și (2) concentrația lichidului din recipient după dispersarea substanței (numitorul ecuației).

Tabelul 25-3 Măsurarea volumelor compartimentelor lichidiene

Volum	Indicatori
Apa corporală totală	^3H_2O, ^2H_2O, antipirină
Lichid extracelular	^{22}Na, ^{125}I-iothalamat, tiosulfat, inulină
Lichid intracelular	(Calculat prin: Apa corporală totală – Volumul lichidului extracelular)
Volum plasmatic	^{125}I-albumină, colorant albastru Evans (T-1824)
Volum sangvin	Eritrocite marcate cu ^{51}Cr sau calculat prin: Volum sangvin = Volum plasmatic / (1-Hematocrit)
Lichid interstițial	(Calculat prin: Volumul lichidului extracelular – Volumul plasmatic)

De exemplu, dacă 1 mililitru de soluție de colorant de concentrație 10 mg/ml este dispersat în recipientul B, iar concentrația finală a substanței din acest recipient este de 0,01 mg/ml, volumul recipientului, care nu este cunoscut, poate fi calculat astfel:

$$\text{Volumul B} = \frac{1\ \text{ml} \times 10\ \text{mg/ml}}{0{,}01\ \text{mg/ml}} = 1.000\ \text{ml}$$

Această metodă poate fi utilizată pentru a măsura volumul oricărui compartiment lichidian al organismului, atât timp cât (1) indicatorul se dispersează în mod egal în tot compartimentul, (2) indicatorul se dispersează doar în compartimentul care este măsurat și (3) indicatorul nu este metabolizat sau excretat. Dacă indicatorul este metabolizat sau excretat, trebuie făcute ajustări pentru pierderile de indicator din organism. Pentru măsurarea volumului fiecărui compartiment lichidian al corpului, există câteva substanțe care pot fi utilizate.

DETERMINAREA VOLUMELOR COMPARTIMENTELOR LICHIDIENE SPECIFICE ALE ORGANISMULUI

Măsurarea volumului apei corporale totale. Pentru a măsura apa totală din organism, poate fi utilizată apă radioactivă (tritiu, ^3H_2O) sau apă grea (deuteriu, ^2H_2O). Aceste tipuri de apă se amestecă cu apa totală din organism în decurs de câteva ore de la injectarea lor în fluxul circulator, iar ulterior poate fi utilizat principiul diluției pentru a calcula volumul apei totale din organism (**Tabelul 25-3**). O altă substanță utilizată pentru a măsura volumul apei corporale totale este *antipirina*, care este înalt liposolubilă și traversează rapid membranele celulare, distribuindu-se uniform la nivelul compartimentelor lichidiene intracelular și extracelular.

Măsurarea volumului de lichid extracelular. Volumul lichidului extracelular poate fi estimat utilizând substanțe care se dispersează în plasmă și în lichidul interstițial, dar

care nu traversează cu ușurință membrana celulară. Aceste substanțe includ sodiul radioactiv, clorul radioactiv, iothalamat radiocativ, ionul tiosulfat și inulina. Când oricare dintre aceste substanțe este injectată în circulație, ea se dispersează aproape complet în lichidul extracelular în decurs de 30 până la 60 de minute. Unele dintre aceste substanțe, precum sodiul radioactiv, pot difuza însă în celule în cantități mici. Ca urmare, se vorbește adeseori despre *volumul de dispersie al sodiului* sau despre *volumul de dispersie al inulinei*, în loc de a se considera că s-a măsurat volumul real al lichidului extracelular.

Calcularea volumului intracelular. Volumul intracelular nu poate fi măsurat în mod direct. Acesta poate fi însă calculat conform formulei

Volum intracelular =
Volumul apei corporale totale – Volumul extracelular

Măsurarea volumului plasmatic. Pentru a măsura volumul plasmatic, trebuie utilizată o substanță care nu traversează cu ușurință endoteliul capilar, ci rămâne în sistemul vascular după injectare. Una dintre substanțele cele mai utilizate pentru măsurarea volumului plasmatic este albumina serică marcată cu iod radioactiv (^{125}I-albumină). De asemenea, pentru măsurarea volumului plasmatic se utilizează coloranții care se leagă puternic de proteinele plasmatice, precum *colorantul albastru Evans* (denumit și *T-1824*).

Calcularea volumului lichidului interstițial. Volumul lichidului interstițial nu poate fi măsurat direct, dar poate fi calculat conform formulei

Volumul lichidului interstițial =
Volumul lichidului extracelular – Volumul plasmatic

Măsurarea volumului de sânge. Dacă se măsoară volumul plasmatic folosind metodele descrise anterior, se poate calcula de asemenea volumul sangvin dacă se cunoaște *hematocritul* (procentul din volumul total de sânge reprezentat de celule), utilizând următoarea ecuație:

$$\text{Volumul total de sânge} = \frac{\text{Volumul plasmatic}}{1 - \text{Hematocrit}}$$

De exemplu, dacă volumul de plasmă este de 3 litri și valoarea hematocritului este 0,40, volumul total de sânge poate fi calculat conform formulei

$$\frac{3 \text{ litri}}{1 - 0{,}4} = 5 \text{ litri}$$

O altă modalitate de măsurare a volumului sangvin total constă în injectarea în fluxul circulator a unor eritrocite marcate radioactiv. După distribuția uniformă a acestor eritrocite în circulație, se măsoară radioactivitatea unei probe de sânge și se calculează volumul sangvin total utilizând principiul diluției substanței indicatoare. Una dintre substanțele utilizate frecvent pentru a marca eritrocitele este cromul radioactiv (^{51}Cr), care se leagă strâns de hematii.

REGLAREA SCHIMBURILOR LICHIDIENE ȘI A ECHILIBRULUI OSMOTIC ÎNTRE LICHIDELE INTRACELULAR ȘI EXTRACELULAR

O problemă întâlnită frecvent în terapia pacienților cu afecțiuni severe este reprezentată de menținerea nivelului lichidian adecvat al unuia sau ambelor compartimente: intracelular și extracelular. După cum se precizează în Capitolul 16 și ulterior în acest capitol, cantitățile relative de lichid extracelular distribuite între plasmă și spațiile interstițiale sunt determinate în principal de echilibrul forțelor hidrostatice și coloid-osmotice de o parte și de alta a membranelor capilare.

Prin contrast, distribuția lichidului între compartimentele intracelular și extracelular este determinată în principal de efectul osmotic al solvaților cu moleculă mică – în special ionii de sodiu, de clor și alți electroliți – care își exercită influența de o parte și de alta a membranei celulare. Această situație se datorează faptului că membranele celulare sunt înalt permeabile pentru apă, dar relativ impermeabile chiar și pentru ionii cu moleculă mică, precum sodiul și clorul. Prin urmare, apa străbate rapid membrana celulară, iar în consecință lichidul intracelular rămâne izoton cu lichidul extracelular.

În subcapitolul următor sunt abordate interrelațiile dintre compartimentele lichidiene intracelular și extracelular, pe de o parte, și factorii osmotici care pot determina transferuri lichidiene între aceste două compartimente, pe de altă parte.

PRINCIPIILE DE BAZĂ ALE OSMOZEI ȘI PRESIUNEA OSMOTICĂ

Principiile de bază ale osmozei și presiunea osmotică au fost prezentate în Capitolul 4. De aceea, în continuare sunt trecute în revistă numai cele mai importante aspecte întâlnite în reglarea volumelor lichidiene ale organismului.

Deoarece membranele celulare sunt relativ impermeabile pentru cei mai mulți solvați, dar sunt înalt permeabile pentru apă (adică au permeabilitate selectivă), de fiecare dată când există o concentrație mai mare a solvatului de o parte a membranei celulare, apa difuzează prin membrană spre regiunea respectivă. Astfel, dacă un solvat precum clorura de sodiu este introdus în lichidul extracelular, apa difuzează rapid din celule în lichidul extracelular, prin membranele celulare, până când concentrațiile apei în ambele compartimente lichidiene devin egale. În mod contrar, dacă un solvat precum clorura de sodiu este îndepărtat din lichidul extracelular, apa difuzează din lichidul extracelular în celule, prin membranele celulare. Rata de difuziune a apei este denumită *rata osmozei*.

Osmolalitatea și osmolaritatea. Concentrația osmotică a unei soluții este denumită *osmolalitate* atunci când concentrația este exprimată în *osmoli per kilogram/litru de*

apă; și este denumită *osmolaritate* când este exprimată în *osmoli per litru de soluție*. În cazul soluțiilor diluate, așa cum sunt lichidele din organism, cei doi termeni sunt considerați a fi aproape sinonimi, deoarece diferențele dintre valorile lor sunt mici. În majoritatea cazurilor, este mai ușor de calculat volumul de soluție al unui compartiment lichidian al corpului decât volumul apei din același compartiment. De aceea, în majoritatea calculelor efectuate în practica clinică, precum și în calculele prezentate în capitolele următoare, este utilizată valoarea osmolarității și nu a osmolalității.

Calcularea osmolarității și a presiunii osmotice a unei soluții. Utilizând legea lui van't Hoff, se poate calcula presiunea osmotică potențială a unei soluții, presupunând că membrana celulară este impermeabilă pentru solvat.

De exemplu, presiunea osmotică a unei soluții de clorură de sodiu 0,9% se calculează după cum urmează: concentrația de 0,9% semnifică faptul că în 100 mililitri de soluție există 0,9 grame de clorură de sodiu, sau 9 g/l. Deoarece greutatea moleculară a clorurii de sodiu este de 58,5 g/mol, concentrația molară a soluției este de 9 g/l împărțit la 58,5 g/mol, adică aproximativ 0,154 mol/l. Deoarece fiecare moleculă de clorură de sodiu generează 2 particule osmotic active, osmolaritatea soluției este de 0,154 x 2, sau 0,308 mOsm/l. În consecință, osmolaritatea acestei soluții este 308 mOsm/l. Așadar, presiunea osmotică potențială a acestei soluții este 308 mOsm/l x 19,3 mmHg/mOsm/l, adică 5944 mmHg.

Acest calcul reprezintă doar o aproximare, deoarece ionii de sodiu și de clor nu se comportă complet independent în soluție, datorită interacțiunilor ionice reciproce. Aceste deviații de la valorile calculate pe baza legii lui van't Hoff pot fi corectate prin introducerea unui factor de corecție denumit *coeficient osmotic*. Pentru clorura de sodiu, coeficientul osmotic este de aproximativ 0,93. Prin urmare, osmolaritatea reală a unei soluții de clorură de sodiu 0,9% este de 308 x 0,93, sau aproximativ 286 mOsm/l. Din rațiuni practice, coeficienți osmotici ai diferiților solvați sunt uneori neglijați atunci când se determină valorile osmolarității și ale presiunii osmotice pentru soluții fiziologice.

Osmolaritatea lichidelor din organism. Revenind la **Tabelul 25-2**, se observă valorile aproximative ale osmolarităților diferitelor substanțe osmotic active din plasmă, lichidul interstițial și lichidul intracelular. Trebuie remarcat că aproximativ 80% din osmolaritatea totală a lichidului interstițial și a plasmei se datorează ionilor de sodiu și de clor, în timp ce în cazul lichidului intracelular, aproximativ jumătate din osmolaritate se datorează ionilor de potasiu, iar restul multor altor substanțe intracelulare.

Conform **Tabelului 25-2**, osmolaritatea totală a fiecăruia dintre cele trei compartimente lichidiene este de aproximativ 300 mOsm/l, osmolaritatea plasmei fiind cu aproximativ 1 mOsm/l mai mare decât cea a lichidelor interstițial și intracelular. Această mică diferență reprezintă consecința activității osmotice a proteinelor plasmatice, datorită căreia la nivel capilar presiunea osmotică este cu aproximativ 20 mmHg mai mare în comparație cu spațiile interstițiale înconjurătoare, după cum s-a discutat în Capitolul 16.

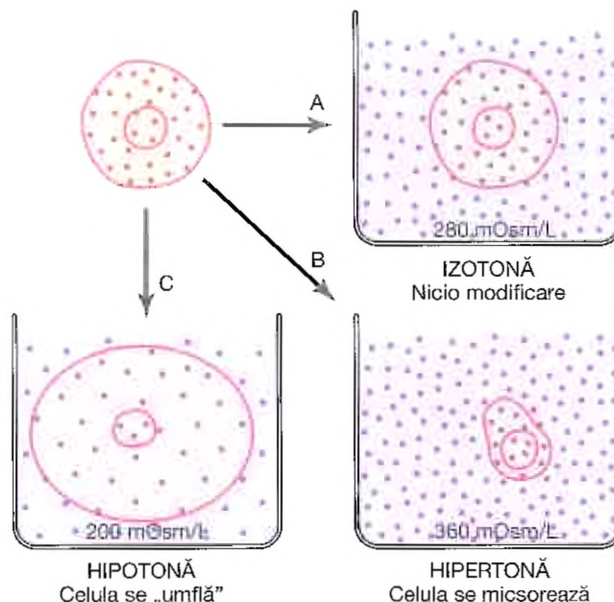


Figura 25-5. Efectul soluțiilor izotone (*A*), hipertone (*B*) și hipotone (*C*) asupra volumului celular.

Activitatea osmolară corectată a lichidelor organismului. În partea inferioară a **Tabelului 25-2** sunt prezentate *activitățile osmolare corectate* ale plasmei, lichidului interstițial și lichidului intracelular. Aceste corecții au fost introduse deoarece între cationii și anionii din soluție există interacțiuni reciproce de atracție și acestea determină scăderea ușoară a „activității" osmotice a substanței dizolvate.

ÎNTRE LICHIDELE INTRACELULAR ȘI EXTRACELULAR ESTE MENȚINUT UN ECHILIBRU OSMOTIC

Modificări relativ mici ale concentrației solvaților din lichidul extracelular pot da naștere unor presiuni osmotice transmembranare importante. Așa cum s-a discutat anterior, presiunea osmotică transmembranară crește cu aproximativ 19,3 mmHg pentru fiecare creștere cu un miliosmol a gradientului de concentrație al unui *solvat nedifuzibil* (care nu poate traversa membrana celulară). Dacă o celulă este introdusă în apă pură și valoarea osmolarității lichidului intracelular este de 282 mOsm/l, presiunea osmotică potențială transmembranară care se poate dezvolta este mai mare de 5400 mmHg. Așadar, când între lichidele intracelular și extracelular nu există echilibru osmotic, este generată o forță puternică ce deplasează apa prin membrana celulară. În consecință, variații relativ mici ale concentrației solvaților nedifuzibili din lichidul extracelular pot determina variații importante ale volumului celular.

Lichidele izotone, hipotone și hipertone. În **Figura 25-5** sunt ilustrate efectele diferitelor concentrații ale

solvaților nedifuzibili din lichidul extracelular asupra volumului celulei. Dacă o celulă este plasată într-o soluție de solvați nedifuzibili care au osmolaritatea de 282 mOsm/l, celulele nu își vor micșora și nici nu își vor mări volumul, deoarece concentrațiile apei în lichidele intracelular și extracelular sunt identice, iar solvații nu pot traversa membrana celulară. O astfel de soluție este denumită *izotonă*, deoarece nu determină reducerea sau creșterea volumului celular. De exemplu, soluția 0,9% de clorură de sodiu sau soluția 5% de glucoză sunt izotone. Aceste soluții sunt importante în practica clinică, deoarece ele pot fi introduse în circulația sangvină fără pericolul de a perturba echilibrul osmotic dintre lichidele intracelular și extracelular.

Dacă o celulă este plasată într-o soluție *hipotonă* ce conține solvați nedifuzibili în concentrație redusă (mai mică de 282 mOsm/l), apa difuzează în celulă și determină creșterea volumului acesteia; difuziunea intracelulară a apei continuă, cu diluarea lichidului intracelular și creșterea concentrației lichidului extracelular, până când ambele soluții au aproximativ aceeași osmolaritate. Soluțiile de clorură de sodiu cu o concentrație mai mică de 0,9% sunt hipotone și determină mărirea volumului celular.

Dacă o celulă este plasată într-o soluție *hipertonă*, care are o concentrație ridicată de solvați nedifuzibili, apa difuzează din celulă în lichidul extracelular, determinând creșterea concentrației lichidului intracelular și diluarea lichidului extracelular. În acest caz, celula își va micșora volumul până când cele două concentrații devin egale. Soluțiile de clorură de sodiu cu o concentrație mai mare de 0,9% sunt hipertone.

Lichidele izoosmotice, hiperosmotice și hipoosmotice. Termenii *izoton, hipoton* și *hiperton* se referă la modificările volumului celular determinate de aceste soluții. Tonicitatea soluțiilor depinde de concentrațiile solvaților nedifuzibili. Unii solvați pot traversa însă membrana celulară. Soluțiile cu osmolaritate egală cu osmolaritatea celulară sunt denumite *izoosmotice*, indiferent dacă solvații pot traversa sau nu membrana celulară.

Termenii *hiperosmotic* și *hipoosmotic* se referă la soluții cu osmolaritate mai mare sau respectiv mai mică în comparație cu osmolaritatea lichidului extracelular normal, indiferent de capacitatea solvaților de a traversa sau nu membrana celulară. Substanțele pentru care permeabilitatea membranei este foarte înaltă, precum ureea, pot determina variații tranzitorii ale volumelor lichidelor intracelular și extracelular, dar, în timp, concentrațiile acestor substanțe la nivelul celor două compartimente devin egale, având în condiții normale un efect minim asupra volumului intracelular.

Echilibrul osmotic între lichidul intracelular și cel extracelular se realizează rapid. Difuziunea transmembranară a apei se realizează atât de rapid, încât orice diferență de osmolaritate între aceste două compartimente este corectată de obicei în decurs de câteva secunde sau cel mult minute. Această deplasare transmembranară rapidă a apei nu înseamnă că între compartimentele intracelular și extracelular de la nivelul întregului organism se atinge echilibru în decursul aceleiași perioade scurte de timp. Întârzierea este urmarea faptului că lichidul pătrunde de obicei în organism la nivel intestinal și trebuie transportat pe cale sangvină către toate țesuturile înainte de atingerea echilibrului osmotic complet. După ingestia apei, atingerea echilibrului osmotic la nivelul întregului organism se realizează după un interval de 30 de minute.

VOLUMUL ȘI OSMOLARITATEA LICHIDELOR EXTRACELULAR ȘI INTRACELULAR ÎN STĂRI PATOLOGICE

Factorii care pot determina variația marcată a volumelor extracelular și intracelular includ ingestia de apă sau retenția renală de apă, deshidratarea, perfuzia intravenoasă a diferitelor tipuri de soluții, pierderea unor cantități mari de lichid la nivelul tractului gastrointestinal și pierderea unor cantități anormale de lichid prin sudorație sau la nivel renal.

Dacă se ține cont de următoarele principii de bază, se pot calcula atât variațiile volumelor lichidelor intracelular și extracelular, cât și modalitățile terapeutice indicate:

1. *Apa străbate rapid membranele celulare*; în consecință, osmolaritățile lichidelor intracelular și extracelular rămân aproape egale între ele, cu excepția unui interval de câteva minute după producerea unei variații la nivelul unuia dintre compartimente.
2. *Membranele celulare sunt aproape complet impermeabile pentru numeroși solvați*, precum sodiul și clorul; de aceea, numărul de osmoli din lichidul extracelular sau din lichidul intracelular rămâne în general constant, dacă nu se adaugă sau nu se pierd solvați din compartimentul extracelular.

Ținând cont de aceste principii fundamentale, pot fi analizate efectele variației diferiților parametri ai lichidelor organismului asupra volumelor și osmolarităților lichidelor extracelular și intracelular.

EFECTUL ADĂUGĂRII DE SOLUȚIE SALINĂ ÎN LICHIDUL EXTRACELULAR

Dacă în compartimentul lichidian extracelular este introdusă o soluție salină *izotonă*, osmolaritatea lichidului extracelular nu se modifică; de aceea, nu se realizează transferul transmembranar al apei prin osmoză. Singurul efect este reprezentat de creșterea volumului de lichid extracelular (**Figura 25-6A**). Ionii de sodiu și de clor rămân în mare parte în lichidul extracelular, deoarece membrana celulară se comportă ca și când ar fi impermeabilă pentru clorura de sodiu.

Dacă în lichidul extracelular este adăugată o soluție *hipertonă*, osmolaritatea extracelulară crește și determină deplasarea apei din celule spre compartimentul extracelular, prin osmoză (a se vedea **Figura 25-6B**). Și în această situație aproape toată cantitatea de clorură de sodiu adăugată rămâne

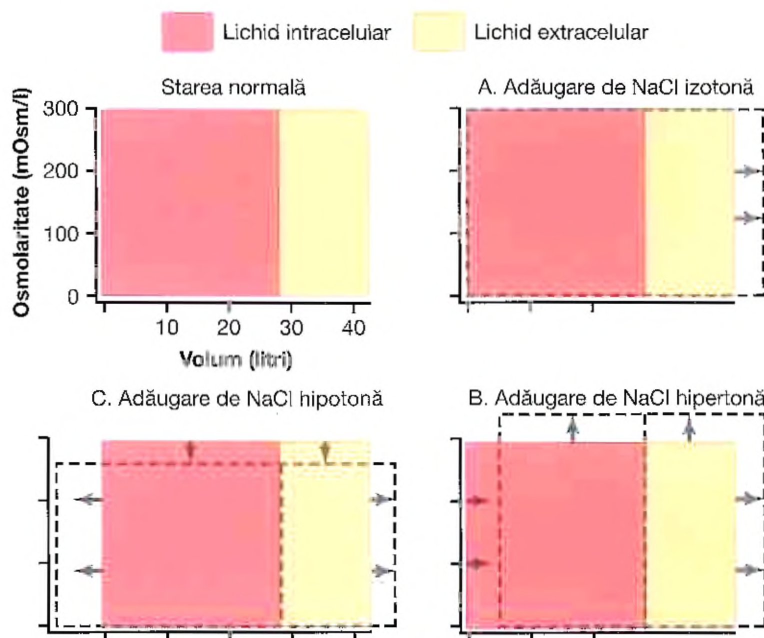


Figura 25-6. Efectul adăugării în lichidul extracelular a unei soluții izotone, hipertone și hipotone, după atingerea echilibrului osmotic. Starea normală este indicată prin liniile continue, iar deviațiile de la normal sunt indicate prin liniile întrerupte și prin săgeți. Pe abscisa fiecărei diagrame figurează valorile volumelor compartimentelor lichidiene intracelular și extracelular, iar pe ordonată sunt trecute valorile osmolarităților corespunzătoare acestor compartimente.

în compartimentul extracelular, în timp ce lichidul difuzează din celule în spațiul extracelular pentru realizarea echilibrului osmotic. Efectul net este reprezentat de creșterea volumului extracelular (cu un volum mai mare decât cel al lichidului adăugat), scăderea volumului intracelular și creșterea osmolarității în ambele ambelor compartimente.

Dacă în lichidul extracelular este adăugată o soluție *hipotonă*, osmolaritatea lichidului extracelular scade, iar o parte din apa extracelulară difuzează în celule până când compartimentele intracelular și extracelular au aceeași osmolaritate (a se vedea **Figura 25-6C**). Prin adăugarea soluției hipotone crește atât volumul intracelular, cât și volumul extracelular, însă volumul intracelular crește într-o măsură mai mare.

Calcularea schimburilor lichidiene și a osmolarităților după perfuzarea de soluție salină hipertonă. Efectele perfuzării succesive a unor soluții diferite asupra volumelor și osmolarităților lichidelor extracelular și intracelular se pot calcula. De exemplu, dacă la un pacient cu greutatea de 70 kilograme – a cărui osmolaritate plasmatică inițială este de 280 mOsm/l – este introdus în compartimentul lichidian extracelular un volum de 2 litri de soluție de clorură de sodiu 3% (hipertonă), care vor fi volumele și osmolaritățile lichidelor intracelular și extracelular după atingerea echilibrului osmotic?

Prima etapă constă în calcularea volumului, concentrației și al numărului total de miliosmoli din fiecare compartiment în condițiile inițiale. Presupunând că volumul lichidului extracelular reprezintă 20% din greutatea corporală, iar volumul lichidului intracelular reprezintă 40% din greutatea corporală, pot fi calculate următoarele volume și concentrații.

Etapa 1. Condiții inițiale

	Volum (litri)	Concentrație (mOsm/l)	Total (mOsm)
Lichidul extracelular	14	280	3920
Lichidul intracelular	28	280	7840
Apa totală din organism	42	280	11.760

Ulterior se calculează numărul total de miliosmoli conținuți în 2 litri de soluție de clorură de sodiu 3%, care sunt adăugați în lichidul extracelular. Concentrația de 3% semnifică faptul că la 100 ml soluție sunt 3 g NaCl, sau 30 grame clorură de sodiu la litru. Deoarece greutatea moleculară a clorurii de sodiu este de 58,5 g/mol, într-un litru de soluție sunt aproximativ 0,5128 moli de clorură de sodiu. Așadar, în 2 litri de soluție sunt aproximativ 1,0256 moli de clorură de sodiu. Deoarece unui mol de clorură de sodiu îi corespund aproximativ 2 osmoli (clorura de sodiu are două particule osmotic active per moleculă), efectul net al adăugării a 2 litri din această soluție este reprezentat de adăugarea în lichidul extracelular a 2051 miliosmoli de clorură de sodiu.

În etapa a doua se calculează efectele imediate ale adăugării în lichidul extracelular a unei cantități de 2051 miliosmoli de clorură de sodiu și a 2 litri de lichid. Concentrația și volumul *lichidului intracelular* nu se modifică, iar echilibrul osmotic nu este atins. În *lichidul extracelular* va fi însă o cantitate suplimentară de 2051

miliosmoli de solvați, astfel încât totalul în acest compartiment ajunge la 5971 miliosmoli. Deoarece noul volum al compartimentului extracelular este de 16 litri, concentrația poate fi calculată prin împărțirea celor 5971 miliosmoli la 16 litri, obținându-se valoarea de 373 mOsm/l. Astfel, imediat după adăugarea soluției se măsoară următoarele valori.

Etapa 2. Efectul imediat al adăugării unei cantități de 2 litri de soluție clorură de sodiu 3%

	Volum (litri)	Concentrație (mOsm/l)	Total (mOsm)
Lichidul extracelular	16	373	5971
Lichidul intracelular	28	280	7840
Apa totală din organism	44	Echilibrul nu este atins	13.811

În etapa a treia se calculează volumele și concentrațiile realizate după câteva minute de la atingerea echilibrului osmotic. În acest caz, concentrațiile lichidului din compartimentele intracelular și extracelular sunt egale și pot fi calculate prin împărțirea numărului total de miliosmoli din organism, 13.811, la volumul total, a cărui nouă valoare este de 44 de litri. Se obține o concentrație de 313,9 mOsm/l. De aceea, după atingerea echilibrului osmotic, toate lichidele corpului vor avea aceeași concentrație osmotică de 313,9 mOsm/l. Presupunând că din organism nu s-au pierdut solvați sau apă și că moleculele de clorură de sodiu nu s-au deplasat în interiorul sau în afara celulelor, se calculează volumele compartimentelor intracelular și extracelular. Volumul de lichid intracelular este calculat prin împărțirea numărului total de miliosmoli din lichidul intracelular (7840) la concentrație (313,9 mOsm/l), obținându-se valoarea de 24,98 litri. Volumul lichidului extracelular se calculează prin împărțirea numărului total de miliosmoli din lichidul extracelular (5971) la concentrație (313,9 mOsm/l), obținându-se valoarea de 19,02 litri. Și în acest caz, efectuarea calculelor se bazează pe presupunerea conform căreia clorura de sodiu adăugată lichidului extracelular rămâne la acest nivel și nu pătrunde în celule.

Etapa 3. Efectul adăugării unei cantități de 2 litri de soluție clorură de sodiu 3%, după atingerea echilibrului osmotic

	Volum (litri)	Concentrație (mOsm/l)	Total (mOsm)
Lichidul extracelular	19,02	313,9	5971
Lichidul intracelular	24,98	313,9	7840
Apa totală din organism	44	313,9	13.811

Astfel, se poate observa din acest exemplu că adăugarea unui volum de 2 litri de soluție hipertonă de clorură de sodiu determină o creștere cu mai mult de 5 litri a volumului lichidului extracelular, simultan cu *scăderea* volumului de lichid intracelular cu aproape 3 litri.

Această metodă pentru calculul variațiilor volumelor și osmolarităților lichidului intracelular și extracelular poate fi aplicată practic oricărei situații clinice care implică reglarea volumului lichidian. Efectuarea acestor calcule trebuie bine însușită, deoarece aprofundarea aspectelor matematice ale echilibrului osmotic între compartimentele lichidiene intracelular și extracelular este esențială pentru înțelegerea tuturor dereglărilor care afectează lichidele organismului, precum și pentru înțelegerea tratamentului acestora.

GLUCOZA ȘI ALTE SOLUȚII ADMINISTRATE PENTRU SUSȚINEREA NUTRITIVĂ A ORGANISMULUI

Numeroase tipuri de soluții sunt administrate intravenos pentru a asigura nutriția persoanelor care nu se pot alimenta pe cale orală. Soluțiile de glucoză sunt frecvent utilizate, iar aminoacizii și soluțiile de lipide omogenizate sunt mai rar folosite. Când se administrează astfel de soluții, concentrația substanțelor osmotic active pe care le conțin este de obicei ajustată astfel încât soluția să fie aproape izotonă, sau soluțiile sunt introduse suficient de lent pentru a nu deregla echilibrul osmotic al lichidelor corporale.

Tabelul 25-4 Afecțiuni clinice secundare tulburărilor de reglare a volumului lichidian: hiponatremia și hipernatremia

Afecțiune clinică	Etiologie	Concentrația plasmatică a Na^+	Volum lichid extracelular	Volum lichid intracelular
Deshidratare hiponatremică	Insuficiență suprarenaliană; abuz de diuretice	↓	↓	↑
Hiperhidratare hiponatremică	Exces de ADH (SIADH); neoplasme bronșice	↓	↑	↑
Deshidratare hipernatremică	Diabet insipid; sudorație excesivă	↑	↓	↓
Hiperhidratare hipernatremică	Boala Cushing; hiperaldosteronism primar	↑	↑	↓

ADH, hormon antidiuretic; SIADH, sindrom de secreție inadecvată a ADH.

După metabolizarea glucozei și a altor elemente nutritive, rămâne adeseori un exces de apă, în special dacă au fost ingerate cantități suplimentare de lichid. De regulă, rinichii excretă acest lichid sub formă de urină foarte diluată. În consecință, rezultatul net este reprezentat de aportul elementelor nutritive în organism.

O soluție de glucoză 5%, care este aproape izotonă, este frecvent utilizată pentru a trata deshidratarea. Deoarece soluția este izoosmotică, poate fi administrată intravenos fără a determina creșterea în volum a eritrocitelor, așa cum s-ar întâmpla în cazul administrării de apă pură. Întrucât glucoza din soluție este rapid transportată în interiorul celulelor și metabolizată, administrarea unei soluții de glucoză 5% reduce osmolaritatea lichidului extracelular și corectează creșterea osmolarității lichidului extracelular asociată deshidratării.

AFECȚIUNI CLINICE SECUNDARE TULBURĂRILOR DE REGLARE A VOLUMULUI LICHIDIAN: HIPONATREMIA ȘI HIPERNATREMIA

Analiza pe care medicul o poate efectua imediat pentru a evalua statusul compartimentului lichidian al pacientului este reprezentată de măsurarea concentrației plasmatice a sodiului. Osmolaritatea plasmatică nu se determină de rutină, însă deoarece sodiul și anionii asociați (în principal ionii de clor) reprezintă peste 90% din solvații lichidului extracelular, concentrația plasmatică a sodiului este frecvent un parametru suficient de precis pentru estimarea osmolarității plasmatice. Atunci când concentrația plasmatică a sodiului scade cu mai mult de câtiva miliechivalenți sub valoarea normală (de aproximativ 142 mEq/l) se afirmă că individul în cauză are *hiponatremie.* Când concentrația plasmatică a sodiului este mai mare decât valoarea normală, atunci persoana are *hipernatremie.*

CAUZELE HIPONATREMIEI: EXCESUL DE APĂ SAU PIERDEREA DE SODIU

Scăderea concentrației plasmatice a sodiului poate fi cauzată de pierderea de clorură de sodiu din lichidul extracelular sau de aportul excesiv de apă la acest nivel (**Tabelul 25-4**). Pierderea primară de clorură de sodiu conduce la *hiponatremie și deshidratare* și se asociază cu scăderea volumului lichidului extracelular. Afecțiunile care determină hiponatremie secundară pierderii de clorură de sodiu sunt cele care se asociază cu *diaree* și *vărsături. Abuzul de diuretice saluretice,* precum și anumite tipuri de afecțiuni renale asociate cu pierdere de sodiu, pot de asemenea conduce la hiponatremie moderată. Nu în ultimul rând, *boala Addison,* cauzată de reducerea secreției de aldosteron, se caracterizează prin afectarea capacității rinichilor de a reabsorbi sodiul, iar pacientul poate prezenta un grad moderat de hiponatremie.

De asemenea, hiponatremia poate fi însoțită de retenție hidrică în exces, cu diluția consecutivă a sodiului în lichidul extracelular, afecțiune denumită *hiperhidratare hiponatremică.*

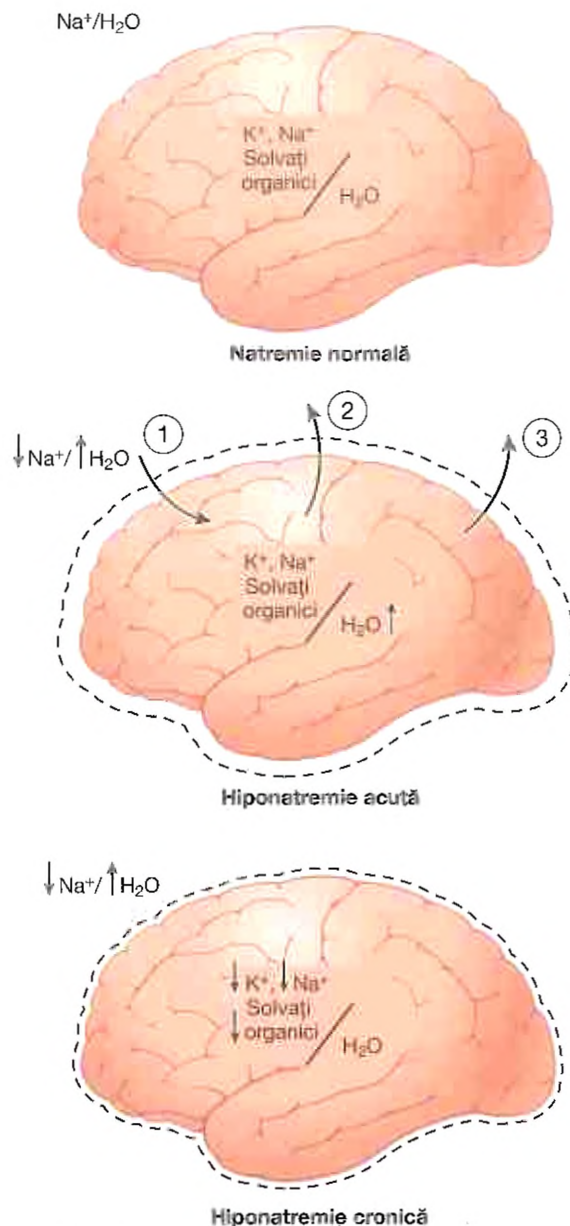


Figura 25-7. Reglarea volumului celulelor cerebrale în hiponatremie. În hiponatremia acută, cauzată de pierderea de Na^+ sau excesul de H_2O, are loc difuziunea H_2O în interiorul celulelor (*1*) cu instalarea edemului țesutului cerebral (indicat de liniile punctate). Acest proces stimulează transportul Na^+, K^+ și al solvaților organici în afara celulelor (*2*), ceea ce determină difuziunea apei din celule (*3*). În hiponatremia cronică, edemul cerebral este atenuat prin transportul solvaților în afara celulelor.

De exemplu, *secreția excesivă de hormon antidiuretic,* care determină creșterea reabsorbției de apă la nivelul tubulilor renali, poate conduce la hiponatremie și hiperhidratare.

CONSECINȚELE HIPONATREMIEI: EDEMUL INTRACELULAR

Modificările rapide ale volumului celular secundare hiponatremiei pot avea efecte importante asupra funcționării țesuturilor și organelor, în special a creierului. Scăderea rapidă

a concentrației plasmatice a sodiului, de exemplu, poate determina edem al celulelor cerebrale și simptome neurologice, printre care cefalee, greață, letargie și dezorientare. În cazul unei scăderi rapide a concentrației sodiului sub valoarea de 115-120 mmol/l, edemul cerebral poate determina convulsii, comă, leziuni cerebrale permanente și deces. Deoarece cutia craniană este rigidă, creierul nu poate crește în volum cu mai mult de 10% fără ca țesutul cerebral să se deplaseze spre regiunea cervicală (*herniere*), ceea ce poate conduce la leziuni cerebrale ireversibile și deces.

Atunci când hiponatremia se instalează mai lent, pe parcursul a câteva zile, creierul și alte țesuturi răspund prin transportul sodiului, clorului, potasiului și solvaților organici, precum glutamatul, din celulă în compartimentul extracelular. Acest răspuns atenuează fluxul osmotic al apei în celule și edemul tisular (**Figura 25-7**).

Transportul solvaților din celule în timpul instalării lente a hiponatremiei poate însă face creierul vulnerabil la leziuni dacă hiponatremia este corectată prea rapid. Atunci când soluțiile hipertone sunt adăugate prea rapid pentru a corecta hiponatremia, această intervenție poate depăși capacitatea creierului de a recapta solvații pierduți din celule și poate conduce la leziuni osmotice ale neuronilor, asociate cu *demielinizare*, pierderea tecii de mielină a nervilor. Această demielinizare mediată osmotic a neuronilor poate fi evitată prin limitarea corectării hiponatremiei cronice la un ritm mai scăzut de 10-12 mmol/l în 24 de ore și mai mic de 18 mmol/l în 48 de ore. Această rată lentă de corectare permite creierului să recupereze osmolii pierduți ca urmare a adaptării la hiponatremia cronică.

Hiponatremia este cea mai frecventă tulburare electrolitică întâlnită în practica medicală și poate fi prezentă la până la 15-25% dintre pacienții spitalizați.

CAUZELE HIPERNATREMIEI: PIERDERILE HIDRICE SAU EXCESUL DE SODIU

Creșterea concentrației plasmatice a sodiului, care determină și creșterea osmolarității, poate fi determinată de pierderea de apă din lichidul extracelular, care conduce la creșterea concentrației ionilor de sodiu, sau de aportul excesiv de sodiu la acest nivel. Pierderea primară a apei din lichidul extracelular conduce la *hipernatremie și deshidratare*. Afecțiunea poate fi cauzată de abolirea secreției de hormon antidiuretic, care este necesar pentru retenția apei la nivel renal. Secundar deficitului de hormon antidiuretic, rinichii secretă cantități foarte mari de urină diluată (afecțiune denumită *diabet insipid „central"*), ceea ce conduce la deshidratare și la creșterea concentrației de clorură de sodiu în lichidul extracelular. În anumite boli renale, rinichii nu răspund la acțiunea hormonului antidiuretic, afecțiune denumită *diabet insipid nefrogen*. O cauză mai frecventă a hiponatremiei asociate cu scăderea volumului lichidului extracelular este reprezentată de *deshidratarea* secundară unui aport hidric relativ redus, situație ce poate fi întâlnită în timpul activităților fizice intense și prelungite, asociate cu sudorație excesivă.

De asemenea, hipernatremia poate fi cauzată de aportul crescut de clorură de sodiu la nivelul lichidului extracelular. În această situație se ajunge frecvent la *hiperhidratare hipernatremică*, deoarece excesul de clorură de sodiu din spațiul extracelular determină cel puțin retenție hidrică moderată la nivel renal. De exemplu, *secreția excesivă de aldosteron, un hormon care produce retenție de sodiu*, poate conduce la hipernatremie ușoară și hiperhidratare. Hipernatremia nu este marcată, deoarece retenția de sodiu cauzată de secreția crescută de aldosteron determină și stimularea secreției de hormon antidiuretic cu creșterea consecutivă a reabsorbției renale de apă.

Astfel, atunci când sunt analizate dereglările concentrației plasmatice a sodiului și se ia o decizie terapeutică, este important de stabilit care este cauza primară: pierderea sau excesul de sodiu, sau pierderea sau excesul de apă.

CONSECINȚELE HIPERNATREMIEI: SCĂDEREA VOLUMULUI CELULAR/ DESHIDRATAREA INTRACELULARĂ

Hipernatremia este mult mai rar întâlnită decât hiponatremia, iar simptomele severe apar de obicei numai în cazul creșterii marcate și rapide a concentrației plasmatice a sodiului peste valoarea de 158-160 mmol/l. Explicația constă în faptul că hipernatremia stimulează intens senzația de sete și secreția de hormon antidiuretic, ambele protejând împotriva creșterii marcate a sodiului în plasmă și lichidul extracelular, după cum se va discuta în Capitolul 29. Totuși, hipernatremia poate fi severă la pacienții cu leziuni hipotalamice care afectează senzația de sete, la sugari care nu au acces la apă, la pacienții vârstnici cu stare de conștiență alterată sau la persoanele cu diabet insipid.

Hipernatremia poate fi corectată prin administrarea de soluții hipoosmotice de clorură de sodiu sau de dextroză. O atitudine prudentă este aceea de corectare lentă a hipernatremiei cronice, deoarece aceasta activează de asemenea și mecanisme de apărare care protejează celulele de modificările de volum. Aceste mecanisme de apărare sunt opuse celor care apar în hiponatremie și constau în mecanisme care cresc concentrația intracelulară de sodiu și alți solvați.

EDEMUL: EXCESUL DE LICHID ÎN ȚESUTURI

Edemul semnifică prezența unei cantități excesive de lichid la nivelul țesuturilor. În majoritatea cazurilor, edemul se produce în principal la nivelul compartimentului extracelular, însă poate fi implicat și compartimentul intracelular.

EDEMUL INTRACELULAR

Există trei cauze principale care conduc la edem intracelular: (1) hiponatremia, după cum a fost discutat anterior; (2) diminuarea activității sistemelor metabolice celulare; și (3) nutriția inadecvată a celulelor. De exemplu, atunci când fluxul

sangvin la nivelul unui țesut se reduce, scade consecutiv aportul de oxigen și factori nutritivi. Dacă fluxul sangvin scade prea mult și devine insuficient pentru susținerea metabolismului celular normal, este deprimată activitatea pompelor ionice membranare. În această situație, ionii de sodiu care în mod normal difuzează pasiv în celulă nu mai pot fi pompați în spațiul extracelular, iar apa pătrunde prin osmoză în spațiul intracelular. În anumite situații, volumul intracelular al unei arii tisulare – chiar al unui membru inferior ischemic – poate crește de două până la trei ori față de normal. De obicei, această manifestare este urmată de necroza țesutului afectat.

Edemul intracelular se poate produce și în țesuturile inflamate. Inflamația determină de obicei creșterea permeabilității membranelor celulare, permițând astfel difuziunea ionilor de sodiu și a altor ioni către spațiul intracelular, cu pătrunderea consecutivă a apei în celule prin mecanism osmotic.

EDEMUL EXTRACELULAR

Edemul extracelular se produce atunci când la nivelul spațiilor extracelulare se acumulează lichid în exces. Există două cauze generale ale edemului extracelular: (1) pasajul anormal al lichidului din plasmă în spațiile interstițiale pericapilare și (2) incapacitatea vaselor limfatice de a reabsorbi complet acest lichid din interstițiu pentru a-l returna în circulație, fenomen numit adesea *limfedem*. Cea mai frecventă cauză a acumulării de lichid interstițial este reprezentată de filtrarea lichidiană capilară excesivă.

Factori care pot determina creșterea filtrării capilare

Pentru a înțelege cauzele filtrării capilare excesive, trebuie recapitulați factorii determinanți ai acestui proces, discutați în Capitolul 16. În termeni matematici, rata de filtrare capilară poate fi exprimată astfel

$$\text{Filtrarea} = K_f \times (P_c - P_{if} - \pi_c - \pi_{if})$$

unde K_f reprezintă coeficientul de filtrare capilară (produsul dintre permeabilitatea capilară și aria suprafeței capilare de filtrare), P_c este presiunea hidrostatică capilară, P_{if} este presiunea hidrostatică a lichidului interstițial, π_c este presiunea coloid-osmotică a plasmei la nivel capilar, iar π_{if} este presiunea coloid-osmotică a lichidului interstițial. Din această ecuație, se observă că *oricare dintre următoarele variații poate determina creșterea ratei de filtrare capilară:*

- Creșterea coeficientului de filtrare capilară
- Creșterea presiunii hidrostatice capilare
- Scăderea presiunii coloid-osmotice a plasmei

Limfedemul – incapacitatea vaselor limfatice de a reabsorbi lichidul interstițial și proteinele pentru a le returna în circulație

Atunci când funcția vaselor limfatice este semnificativ afectată ca urmare a unui blocaj limfatic sau a îndepărtării vaselor limfatice, edemul produs poate fi deosebit de grav deoarece proteinele plasmatice care extravazează în spațiul interstițial nu mai sunt îndepărtate de la acest nivel. Creșterea concentrației proteinelor conduce la creșterea presiunii coloid-osmotice a lichidului interstițial, astfel încât este atrasă o cantitate crescută de lichid din capilare.

Întreruperea fluxului limfatic este deosebit de gravă în cazul infecțiilor localizate în nodulii limfatici, de exemplu în cazul infecției cu *nematodele Filaria (Wuchereria bancrofti)*, care sunt un grup de viermi microscopici cu aspect filiform. Viermii adulți trăiesc în sistemul limfatic al omului, iar transmiterea se realizează prin intermediul înțepăturii de țânțar. Persoanele cu filarioză pot dezvolta limfedem sever și *elefantiazis*, iar bărbații pot prezenta edem al scrotului, denumit *hidrocel*. Filarioza limfatică afectează peste 120 de milioane de oameni din 80 de țări din zonele tropicale și subtropicale ale Asiei, Africii, insulele din vestul Oceanului Pacific, fiind întâlnită și în insulele Caraibe și în unele zone ale Americii de Sud.

Limfedemul se poate dezvolta și în anumite tipuri de cancer sau după intervenții chirurgicale în cadrul cărora sunt îndepărtate sau obstruate vase limfatice. De exemplu, în cadrul mastectomiei radicale sunt îndepărtate numeroase vase limfatice, astfel încât resorbția lichidului interstițial de la nivelul sânului operat și al brațului ipsilateral este sever afectată, cu apariția edemului la nivelul spațiilor tisulare. După acest tip de intervenție chirurgicală se dezvoltă noi vase limfatice, astfel încât edemul interstițial este de obicei temporar.

REZUMATUL CAUZELOR EDEMULUI EXTRACELULAR

Numeroase afecțiuni pot determina acumularea de lichid în spațiile interstițiale, prin extravazarea anormală a lichidului din capilare sau prin afectarea circulației limfatice. Mai jos este prezentată o listă parțială a afecțiunilor care pot cauza edem extracelular prin aceste două mecanisme:

I. Creșterea presiunii capilare
   A. Retenție hidro-salină excesivă la nivel renal
      1. Insuficiență renală acută sau cronică
      2. Exces de mineralocorticoizi
   B. Creșterea presiunii venoase și venoconstricție marcată
      1. Insuficiență cardiacă
      2. Obstrucție venoasă
      3. Insuficiența pompei venoase
         (a) Paralizii musculare
         (b) Imobilizarea unor segmente ale corpului
         (c) Insuficiența valvelor venoase
   C. Scăderea rezistenței arteriolare
      1. Hipertermie
      2. Hipotonie simpatică
      3. Administrarea de medicamente vasodilatatoare
II. Scăderea concentrației proteinelor plasmatice
   A. Pierderea de proteine în urină (sindrom nefrotic)
   B. Pierderea de proteine la nivelul suprafețelor cutanate denudate

1. Arsuri
2. Plăgi
C. Afectarea sintezei proteinelor
1. Afecțiuni hepatice (de exemplu, ciroză)
2. Malnutriție proteică sau calorică gravă
III. Creșterea permeabilității capilare
A. Reacții imunologice care determină eliberarea de histamină și alte substanțe cu rol imunologic
B. Toxine
C. Infecții bacteriene
D. Deficitul de vitamine, în special de vitamina C
E. Ischemia prelungită
F. Arsuri
IV. Blocajul limfatic
A. Cancer
B. Infecții (de exemplu, nematodul filaria)
C. Intervenții chirurgicale
D. Absența congenitală sau anomalii ale vaselor limfatice

Edemul cauzat de insuficiența cardiacă. Una dintre cele mai grave și frecvent întâlnite cauze ale edemului este insuficiența cardiacă. În această afecțiune, cordul nu mai poate pompa normal sângele în circulația arterială, iar în consecință presiunea venoasă și presiunea capilară cresc, cu creșterea consecutivă a filtrării capilare. În plus, presiunea arterială tinde să scadă, ceea ce conduce la reducerea excreției hidro-saline renale, cu accentuarea edemului. De asemenea, fluxul sangvin renal diminuat stimulează secreția de renină, cu sinteza consecutivă crescută de angiotensină II și creșterea secreției de aldosteron, ambele substanțe accentuând retenția hidro-salină renală. Astfel, în insuficiența cardiacă netratată, toți acești factori acționează împreună și produc edem extracelular generalizat grav.

La pacienții cu insuficiență cardiacă stângă, fără afectare semnificativă a cordului drept, sângele este pompat normal la nivel pulmonar, însă nu poate fi pompat în mod adecvat în circulația sistemică de către cordul stâng, a cărui forță de contracție este mult diminuată. În consecință, toate presiunile vasculare pulmonare, inclusiv presiunea capilară pulmonară, cresc mult peste valorile normale, cauzând edem pulmonar grav și cu potențial letal. În absența tratamentului, acumularea de lichid de la nivel pulmonar poate progresa rapid, conducând la deces în câteva ore.

Edemul cauzat de reducerea excreției hidro-saline renale. Cea mai mare parte din cantitatea de clorură de sodiu introdusă în circulație rămâne în compartimentul extracelular, și numai cantități mici pătrund în celule. De aceea, în bolile renale asociate cu afectarea excreției urinare de sare și apă, cantități mari de clorură de sodiu și de apă se acumulează în lichidul extracelular. O mare parte din clorura de sodiu și din apă trece în spațiile interstițiale, însă o parte rămâne și în circulația sangvină. Consecințele principale sunt (1) creșterea generalizată a volumului lichidului interstițial (edem extracelular) și (2) hipertensiune ca urmare a creșterii volumului sangvin, după cum a fost explicat în Capitolul 19. De exemplu, la copiii cu glomerulonefrită acută, afecțiune caracterizată prin leziuni inflamatorii ale glomerulilor renali și implicit incapacitate de filtrare a unor cantități adecvate de lichid, se dezvoltă edem extracelular generalizat sever; în plus, edemul se asociază frecvent cu hipertensiune.

Edemul cauzat de scăderea concentrației proteinelor plasmatice. Sinteza insuficientă de proteine plasmatice sau trecerea lor în spațiile interstițiale conduce la scăderea presiunii coloid-osmotice a plasmei. Ca urmare, filtrarea capilară crește la nivelul întregului organism, cu apariția edemului extracelular generalizat.

Sindromul nefrotic constituie una dintre cele mai importante cauze ale reducerii concentrației proteinelor plasmatice, fiind caracterizat prin pierderea de proteine prin urină, întâlnită în anumite boli renale. Numeroase tipuri de afecțiuni renale pot leza membranele glomerulilor renali, astfel încât acestea devin permeabile pentru proteinele plasmatice și adeseori permit pasajul unor cantități mari de proteine în urină. Când pierderea depășește capacitatea organismului de a sintetiza proteine, se produce scăderea concentrației proteinelor plasmatice. Atunci când această concentrație scade sub valoarea de 2,5 g/100 ml, se dezvoltă edem generalizat grav.

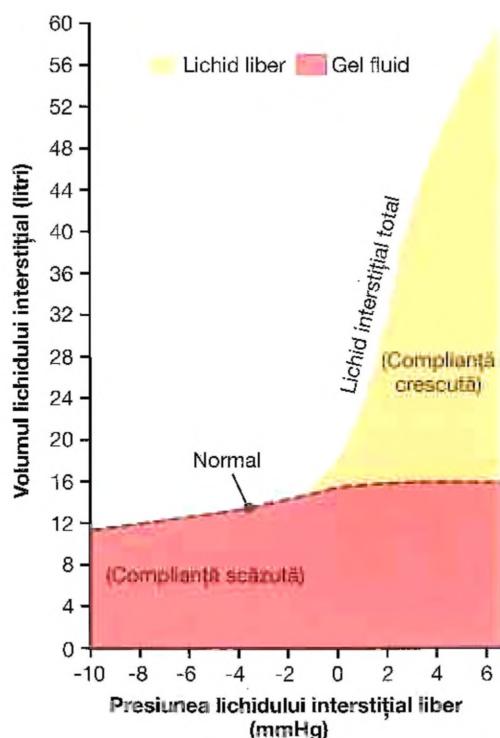


Figura 25-8. Relația dintre presiunea hidrostatică a lichidului interstițial și volumul interstițial, fiind ilustrate volumul total, volumul lichidului liber și volumul lichidului sub formă de gel, pentru țesuturi laxe precum tegumentul. De remarcat că acumularea semnificativă de lichid liber debutează numai atunci când presiunea lichidului interstițial devine pozitivă. (*Modificat după Guyton AC, Granger HJ, Taylor AE: Interstitial fluid pressure. Physiol Rev 51:527, 1971.*)

O altă afecțiune care determină scăderea concentrației proteinelor plasmatice este *ciroza hepatică*. Termenul „ciroză" semnifică formarea unor cantități crescute de țesut fibros printre celulele parenchimului hepatic. Una dintre consecințe este reprezentată de incapacitatea hepatocitelor de a produce suficiente proteine plasmatice, ceea ce conduce la scăderea presiunii coloid-osmotice a plasmei și la edem generalizat.

Un alt mecanism prin care ciroza hepatică determină edem constă în faptul că fibroza hepatică comprimă uneori circulația portală la nivel intrahepatic, înainte ca vasele portale să dreneze în circulația sistemică. Acest blocaj determină creșterea presiunii hidrostatice capilare la nivelul întregii arii gastrointestinale și creșterea filtrării lichidului din plasmă în spațiile intraabdominale. În această situație, combinarea efectelor reducerii concentrației proteinelor plasmatice și ale creșterii presiunii în capilarele portale determină transsudarea unor cantități mari de lichid și proteine în cavitatea peritoneală, fenomen numit *ascită*.

MECANISME DE SIGURANȚĂ CARE ÎN CONDIȚII NORMALE PREVIN INSTALAREA EDEMULUI

Chiar dacă există numeroase dereglări care pot conduce la dezvoltarea edemului, de obicei acestea trebuie să fie grave pentru a induce apariția edemului marcat. Aceasta se datorează faptului că există trei factori principali de siguranță care previn acumularea excesivă de lichid în spațiile interstițiale: (1) complianța redusă a spațiului interstițial atunci când presiunea lichidului interstițial are valori negative, (2) capacitatea fluxului limfatic de a crește de 10 până la 50 de ori și (3) menținerea la valori scăzute a concentrației proteinelor interstițiale, astfel încât presiunea coloid-osmotică a lichidului interstițial rămâne scăzută pe măsură ce filtrarea capilară crește.

Complianța scăzută a spațiului interstițial la presiuni negative ale lichidului interstițial - ca factor de siguranță împotriva edemului

În Capitolul 16 a fost subliniat faptul că presiunea hidrostatică a lichidului interstițial la nivelul majorității țesuturilor subcutanate laxe ale organismului este ușor mai mică decât presiunea atmosferică, având valoarea medie de aproximativ -3 mmHg. Această presiune negativă contribuie la menținerea coeziunii tisulare. În **Figura 25-8** sunt prezentate relațiile aproximative între diferitele valori ale presiunii și ale volumului lichidului interstițial, extrapolate pentru om din studiile efectuate la animale. Se remarcă în **Figura 25-8** că atât timp cât presiunea lichidului interstițial are valori negative, variații ușoare ale volumului lichidului interstițial sunt asociate cu variații relativ mari ale presiunii hidrostatice interstițiale. Ca urmare, la presiuni negative, *complianța* țesuturilor, definită ca variația de volum care corespunde variației presiunii cu un milimetru coloană de mercur, este scăzută.

Care este motivul pentru care complianța tisulară scăzută la presiuni negative reprezintă un factor de siguranță care previne formarea edemului? Pentru a răspunde la această întrebare, trebuie reamintiți factorii determinanți ai procesului de filtrare capilară, discutați anterior. Atunci când presiunea hidrostatică a lichidului interstițial crește, aceasta tinde să se opună filtrării capilare. Ca urmare, atât timp cât presiunea hidrostatică a lichidului interstițial are valori negative, creșteri ușoare ale volumului lichidului interstițial determină creșteri relativ mari ale presiunii hidrostatice a lichidului interstițial, care se opune filtrării lichidului din capilare în țesuturi.

Deoarece valoarea normală a presiunii hidrostatice a lichidului interstițial este de -3 mmHg, aceasta trebuie să crească cu aproximativ 3 mmHg pentru ca în țesuturi să înceapă acumularea unor volume mari de lichid. Prin urmare, factorul de siguranță împotriva instalării edemului este reprezentat de un interval de variație a presiunii lichidului interstițial de aproximativ 3 mmHg.

După ce presiunea lichidului interstițial depășește 0 mmHg, complianța țesuturilor crește marcat, fapt care permite acumularea importantă de lichid la nivel tisular, în urma unor creșteri relativ mici ale presiunii hidrostatice a lichidului interstițial. Astfel, la valori presionale pozitive, acest factor de siguranță împotriva instalării edemului își pierde importanța, din cauza creșterii marcate a complianței tisulare.

Importanța gelului interstițial în prevenirea acumulării de lichid în interstițiu. În **Figura 25-8** se observă că în țesuturile normale, cu presiuni negative ale lichidului interstițial, tot lichidul există sub formă de gel. Cu alte cuvinte, lichidul este localizat la nivelul unei rețele de proteoglicani, astfel încât nu există spații cu lichid liber cu diametrul mai mare de câteva sutimi de microni. Importanța gelului constă în faptul că împiedică *deplasarea* cu ușurință a lichidului prin țesuturi, datorită frecării dintre moleculele de lichid și miliardele de filamente de proteoglicani. De asemenea, atunci când presiunea lichidului interstițial scade la valori foarte negative, gelul nu se contractă foarte mult, deoarece rețeaua de filamente de proteoglicani prezintă rezistență elastică la compresie. La valori presionale negative, volumul lichidului interstițial nu variază semnificativ, indiferent dacă presiunea negativă este de numai câțiva mmHg sau dacă este de -10 sau -20 mmHg. Cu alte cuvinte, complianța tisulară este foarte redusă la valori presionale negative.

Prin contrast, atunci când presiunea lichidului interstițial crește la valori pozitive, se produce acumularea masivă de *lichid liber* în țesuturi. La astfel de presiuni țesuturile sunt compliante, ceea ce permite acumularea unor cantități mari de lichid în urma unor creșteri relativ mici ale presiunii hidrostatice a lichidului interstițial. Cea mai mare parte a lichidului care se acumulează este „lichid liber", deoarece distanța dintre filamentele de proteoglicani a crescut. Ca urmare, lichidul se deplasează liber prin spațiile tisulare, deoarece nu este sub formă de gel. În această situație, se afirmă că *edemul lasă godeu*, deoarece exercitarea unei

presiuni digitale la nivelul zonei afectate determină deplasarea lichidului. La încetarea presiunii, la nivelul tegumentului se observă o depresiune care persistă timp de câteva secunde, până în momentul în care lichidul revine din țesuturile înconjurătoare. Acest tip de edem este diferit de *edemul care nu lasă godeu*, întâlnit atunci când acumularea de lichid se produce în celule și nu în spațiile interstițiale, sau atunci când lichidul interstițial conține atât de mult fibrinogen încât nu se poate deplasa liber prin spațiile tisulare.

Importanța filamentelor de proteoglicani ca „distanțier" între celule și în prevenirea deplasării rapide a lichidelor prin țesuturi. Filamentele de proteoglicani, alături de fibrilele de colagen (care sunt mult mai mari) din spațiile interstițiale, acționează asemeni unui „distanțier" între celule. Elementele nutritive și ionii nu difuzează cu ușurință prin membranele celulare; ca urmare, în absența unor spații intercelulare suficient de mari, elementele nutritive, electroliții și produșii finali de metabolism nu ar putea circula rapid între capilarele sangvine și celulele localizate la distanță.

De asemenea, filamentele de proteoglicani împiedică deplasarea rapidă a lichidului prin țesuturi. În absența lor, la adoptarea poziției ortostatice, cantități mari de lichid interstițial s-ar deplasa din partea superioară a corpului către partea inferioară. Atunci când în spațiile interstițiale se acumulează prea mult lichid, de exemplu în cazul edemului, cantitatea suplimentară de lichid conduce la formarea unor „canale" cu diametru mare prin care lichidul se deplasează cu ușurință la nivel interstițial. Prin urmare, atunci când la nivelul membrelor inferioare se dezvoltă un grad important de edem, acesta poate fi adeseori ameliorat prin simpla ascensionare a membrelor inferioare deasupra nivelul trunchiului.

Chiar dacă lichidul nu se *deplasează* cu ușurință prin țesuturi atunci când rețeaua compactă de filamente de proteoglicani este prezentă, diferite substanțe din lichid pot *difuza* prin țesuturi cu o viteză de cel puțin 95% din viteza lor normală de difuziune. De aceea, difuziunea substanțelor nutritive către celule și a produșilor finali de metabolism către capilare nu este împiedicată de filamentele de proteoglicani din spațiile interstițiale.

Creșterea fluxului limfatic ca factor de siguranță cu rol în prevenirea edemului

O funcție foarte importantă a sistemului limfatic constă în returnarea în circulația sangvină a lichidului și a proteinelor filtrate din capilare în spațiile interstițiale. În absența acestui proces continuu de reîntoarcere a lichidului și a proteinelor filtrate în circulație, s-ar produce depleția rapidă a volumului plasmatic, însoțită de apariția edemului interstițial.

Vasele limfatice acționează ca factor de siguranță împotriva apariției edemului, deoarece fluxul limfatic poate crește de 10 până la 50 de ori atunci când lichidul începe să se acumuleze în țesuturi. Aceasta permite vaselor limfatice să transporte cantități mari de lichid și proteine ca răspuns la creșterea filtrării capilare, împiedicând creșterea presiunii hidrostatice a lichidului interstițial la valori pozitive. Factorul de siguranță reprezentat de creșterea fluxului sangvin limfatic a fost calculat ca fiind un interval de aproximativ 7 mmHg.

Transportul proteinelor din lichidul interstițial în circulația sangvină ca factor de siguranță împotriva edemului

Pe măsură ce în spațiul interstițial sunt filtrate cantități tot mai mari de lichid, presiunea lichidului interstițial crește, determinând creșterea fluxului sangvin limfatic. În majoritatea țesuturilor, concentrația proteinelor din lichidul interstițial se reduce pe măsură ce fluxul sangvin limfatic crește, ca urmare a faptului că fluxul limfatic transportă o cantitate mai mare de proteine decât poate fi filtrată din capilare; explicația constă în faptul că vasele capilare sunt relativ impermeabile pentru proteine în comparație cu vasele limfatice. Ca urmare, proteinele sunt „epurate" din lichidul interstițial pe măsură ce fluxul limfatic crește.

Deoarece presiunea coloid-osmotică a lichidului interstițial, determinată de proteine, are tendința de a atrage lichidul din capilare, scăderea concentrației proteinelor interstițiale determină reducerea forței nete de filtrare capilară și astfel previne acumularea de lichid în spațiul interstițial. Factorul de siguranță reprezentat de acest efect a fost calculat ca fiind un interval de aproximativ 7 mmHg.

FACTORII DE SIGURANȚĂ CARE PREVIN INSTALAREA EDEMULUI - REZUMAT

Considerând toți factorii de siguranță care previn instalarea edemului, se poate concluziona:

1. Factorul de siguranță reprezentat de complianța scăzută a țesuturilor la presiuni negative este un interval de aproximativ 3 mmHg.
2. Factorul de siguranță reprezentat de creșterea fluxului limfatic este un interval de aproximativ 7 mmHg.
3. Factorul de siguranță reprezentat de transportul proteinelor din spațiile interstițiale în circulație este un interval de aproximativ 7 mmHg.

În concluzie, factorul de siguranță total împotriva instalării edemului este de aproximativ 17 mmHg. Așadar, presiunea intracapilară la nivelul unui țesut periferic poate fi în mod teoretic crescută cu 17 mmHg, sau până la o valoare aproximativ dublă față de valoarea normală, înainte de apariția edemului semnificativ.

LICHIDELE DIN „SPAȚIILE VIRTUALE" ALE ORGANISMULUI

Câteva exemple de „spații virtuale" sunt: cavitatea pleurală, cavitatea pericardică, cavitatea peritoneală și cavitățile sinoviale care includ atât cavitățile articulare cât și bursele. Practic suprafețele fiecăruia dintre aceste spații virtuale se află în contact, între ele existând numai un strat subțire de lichid care favorizează glisarea lor reciprocă. Pentru facilitarea procesului de glisare, suprafețele sunt lubrifiate de un lichid vâscos de natură proteică.

Între capilare şi spaţiile virtuale se realizează schimburi lichidiene. Membrana care delimitează un spaţiu virtual nu prezintă în mod obişnuit rezistenţă semnificativă la pasajul lichidelor, al electroliţilor sau chiar al proteinelor, care se deplasează bidirecţional relativ uşor între spaţiul virtual şi lichidul interstiţial al ţesuturilor înconjurătoare. De aceea, fiecare spaţiu virtual reprezintă în realitate un spaţiu tisular de dimensiuni mari. În consecinţă, lichidul din capilarele adiacente spaţiului virtual difuzează nu numai spre lichidul interstiţial, ci şi în spaţiul virtual.

Vasele limfatice drenează proteinele din spaţiile virtuale. Datorită filtrării din capilare, proteinele se acumulează în spaţiile virtuale în acelaşi mod în care se acumulează şi în spaţiile interstiţiale. Aceste proteine trebuie să fie îndepărtate prin vasele limfatice sau prin alte canale şi reintroduse în circulaţia sangvină. Fiecare spaţiu virtual este conectat direct sau indirect cu vase limfatice. În anumite situaţii, de exemplu în cazul cavităţii pleurale şi al cavităţii peritoneale, se formează vase limfatice mari chiar la nivelul cavităţilor.

Lichidul de edem de la nivelul spaţiilor virtuale este denumit *„exsudat"*. Atunci când la nivelul ţesuturilor subcutanate adiacente unui spaţiu virtual se produce edem, lichidul de edem se acumulează de obicei şi în spaţiul virtual, acest lichid fiind denumit *exsudat*. Astfel, blocajul limfatic sau oricare dintre tulburările care conduc la amplificarea excesivă a procesului de filtrare capilară poate determina exsudat în acelaşi mod în care determină edem interstiţial. Lichidul exsudat se acumulează în special la nivelul cavităţii abdominale, iar în acest caz poartă denumirea de *ascită*. În cazurile grave, se pot acumula peste 20 litri de lichid de ascită.

Celelalte spaţii virtuale, care includ cavitatea pleurală, cavitatea pericardică şi spaţiile articulare, se pot mări semnificativ atunci când există edem generalizat. De asemenea, leziunile sau infecţiile locale la nivelul unei astfel de cavităţi blochează adeseori drenajul limfatic, determinând mărirea izolată a cavităţii.

Dinamica schimburilor lichidiene de la nivelul cavităţii pleurale este discutată în detaliu în Capitolul 39. Aceasta este în general definitorie şi pentru celelalte spaţii virtuale. Presiunea normală a lichidului la nivelul majorităţii sau tuturor spaţiilor virtuale, atunci când nu există edem, este *negativă*, într-o manieră similară presiunii negative (subatmosferice) prezente la nivelul ţesuturilor subcutanate laxe. De exemplu, presiunea hidrostatică a lichidului interstiţial este în mod normal cuprinsă între -7 şi -8 mmHg în cavitatea pleurală, între -3 şi -5 mmHg la nivelul spaţiilor articulare şi între -5 şi -6 mmHg la nivelul cavităţii pericardice.

Bibliografie

Adrogué HJ, Madias NE: The challenge of hyponatremia. J Am Soc Nephrol 23:1140, 2012.

Aukland K: Why don't our feet swell in the upright position? News Physiol Sci 9:214, 1994.

Berl T: An elderly patient with chronic hyponatremia. Clin J Am Soc Nephrol 8:469, 2013.

Bhave G, Neilson EG: Body fluid dynamics: back to the future. J Am Soc Nephrol 22:2166, 2011.

Centers for Disease Control and Prevention: Parasites: lymphatic filariasis. Available at www.cdc.gov/parasites/lymphaticfilariasis/index.html/.

Damkier HH, Brown PD, Praetorius J: Cerebrospinal fluid secretion by the choroid plexus. Physiol Rev 93:1847, 2013.

Guyton AC, Granger HJ, Taylor AE: Interstitial fluid pressure. Physiol Rev 51:527, 1971.

Jovanovich AJ, Berl T: Where vaptans do and do not fit in the treatment of hyponatremia. Kidney Int 83:563, 2013.

Jussila L, Alitalo K: Vascular growth factors and lymphangiogenesis. Physiol Rev 82:673, 2002.

Lindner G, Funk GC: Hypernatremia in critically ill patients. J Crit Care 28:216.e11, 2013.

Murdaca G, Cagnati P, Gulli R, et al: Current views on diagnostic approach and treatment of lymphedema. Am J Med 125:134, 2012.

Oliver G, Srinivasan RS: Lymphatic vasculature development: current concepts. Ann N Y Acad Sci 1131:75, 2008.

Parker JC: Hydraulic conductance of lung endothelial phenotypes and Starling safety factors against edema. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 292:L378, 2007.

Planas-Paz L, Lammert E: Mechanical forces in lymphatic vascular development and disease. Cell Mol Life Sci 70:4341, 2013.

Sam R, Feizi I: Understanding hypernatremia. Am J Nephrol 36:97, 2012.

Schrier RW, Sharma S, Shchekochikhin D: Hyponatraemia: more than just a marker of disease severity? Nat Rev Nephrol 9:37, 2013.

Sterns RH, Hix JK, Silver SM: Management of hyponatremia in the ICU. Chest 144:672, 2013.

Trayes KP, Studdiford JS, Pickle S, Tully AS: Edema: diagnosis and management. Am Fam Physician 88:102, 2013.

Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, et al: Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. Am J Med 126(10 Suppl 1):S1, 2013.



Sistemul urinar: anatomia funcțională și formarea urinei la nivelul rinichilor

ROLURILE MULTIPLE ALE RINICHILOR

Funcția principală a rinichiului este producerea urinei și eliminarea din organism a produșilor finali de metabolism și a unora dintre substanțele ingerate. O a doua funcție deosebit de importantă este reprezentată de controlul volumului și compoziției compartimentelor lichidiene ale corpului. Pentru apă și pentru toate tipurile de electroliți din organism, echilibrul între aport (reprezentat de ingestie și de producția metabolică) și eliminare (reprezentată de excreție și de consumul metabolic) se realizează în mare parte la nivel renal. Această funcție de reglare asigură celulelor un mediu stabil astfel încât acestea rămân viabile și funcționale.

Rinichii își îndeplinesc cele mai importante funcții prin filtrarea plasmei și epurarea cu rate variabile a substanțelor din filtrat, în funcție de necesitățile organismului. La finalul procesului, substanțele inutile sunt eliminate din filtrat (și astfel din sânge) prin excreție urinară, în timp ce substanțele necesare organismului sunt reabsorbite în circulație.

Cu toate că în acest capitol și în capitolele următoare sunt abordate în special mecanismele de control ale excreției renale de apă, electroliți și produși finali ai metabolismului, rinichii dețin și numeroase funcții homeostatice importante precum:

- Excreția produșilor finali de metabolism și a substanțelor chimice exogene
- Reglarea echilibrului hidro-electrolitic
- Reglarea osmolalității și a concentrației electrolitice a lichidelor organismului
- Reglarea presiunii arteriale
- Reglarea echilibrului acido-bazic
- Reglarea producției de eritrocite
- Secreția, metabolismul și excreția hormonilor
- Gluconeogeneza

Excreția produșilor finali de metabolism, a substanțelor xenobiotice, a medicamentelor și a metaboliților hormonali. Eliminarea produșilor finali de metabolism de care organismul nu mai are nevoie se realizează în principal pe cale renală. Acești produși includ *ureea* (provenită din catabolismul aminoacizilor), *creatinina* (provenită din creatina musculară), *acidul uric* (generat în urma catabolismului acizilor nucleici), *produși finali ai catabolismului hemoglobinei* (precum bilirubina) și *metaboliți hormonali*. Viteza de eliminare din organism a produșilor finali de metabolism trebuie să fie egală cu viteza generării acestor substanțe. Rinichii elimină de asemenea majoritatea toxinelor și substanțelor exogene, produse în organism sau ingerate, precum pesticidele, medicamentele și aditivii alimentari.

Reglarea echilibrului hidric și a echilibrului electrolitic. Pentru menținerea homeostaziei, aportul și excreția de apă și electroliți trebuie să fie egale. Dacă pentru o anumită substanță aportul depășește eliminarea, substanța respectivă începe să se acumuleze în organism. Dacă aportul este mai mic decât excreția, cantitatea de substanță va scădea. Cu toate că pot să apară dezechilibre hidrice și electrolitice, temporare (sau ciclice) în diferite stări fiziologice sau patologice asociate cu perturbarea aportului sau a excreției renale, menținerea vieții depinde de refacerea/restabilirea echilibrului hidro-electrolitic.

Obiceiurile alimentare individuale au cea mai mare influență asupra aportului hidro-electrolitic, astfel încât rinichii trebuie să își ajusteze ratele de excreție pentru diferitele substanțe în funcție de aport. În **Figura 26-1** este reprezentat răspunsul rinichilor la creșterea bruscă de 10 ori a aportului de sodiu, de la 30 mEq/zi până la 300 mEq/zi. După un interval de aproximativ 2-3 zile de la creșterea aportului de sodiu, excreția renală a sodiului crește de asemenea la aproximativ 300 mEq/zi, astfel încât echilibrul între aport și eliminare este restabilit. Pe parcursul celor 2-3 zile până la realizarea adaptării renale la aportul crescut de sodiu, se produce acumularea ușoară în organism a acestui electrolit care conduce la creșterea ușoară a volumului lichidului extracelular și la activarea unor mecanisme hormonale și alte răspunsuri compensatorii, ce determină în final creșterea excreției renale de sodiu.

Rinichii au o capacitate foarte mare de modificare a excreției urinare de sodiu ca răspuns la variațiile aportului acestui element. La mulți indivizi, studiile experimentale au demonstrat că aportul de sodiu poate fi crescut până la 1500 mEq/zi (de peste 10 ori față de normal), sau poate fi scăzut până la 10 mEq/zi (mai puțin decât a zecea parte din valoarea

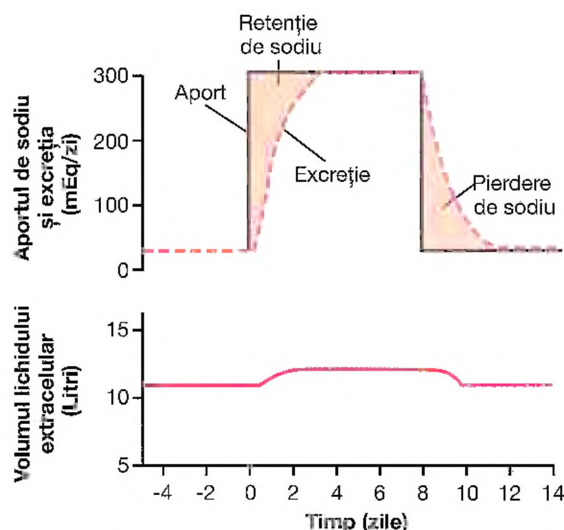


Figura 26-1. Efectul creşterii aportului de sodiu de 10 ori (de la 30 până la 300 mEq/zi) asupra excreţiei urinare de sodiu şi asupra volumului lichidului extracelular. Ariile colorate reprezintă retenţia netă sau excreţia netă de sodiu, care sunt determinate de diferenţa între aportul şi eliminarea din organism a sodiului.

normală), cu relativ mici modificări ale volumului lichidului extracelular sau ale concentraţiei plasmatice a sodiului. Acest fenomen este valabil şi în cazul apei, precum şi al majorităţii celorlalţi electroliţi, care includ clorul, potasiul, calciul, hidrogenul, magneziul şi ionii fosfat. În următoarele capitole sunt abordate mecanismele specifice care permit rinichilor să îndeplinească aceste funcţii deosebite implicate în menţinerea homeostaziei.

Reglarea presiunii arteriale. După cum s-a discutat în Capitolul 19, rinichii deţin rolul principal în reglarea pe termen lung a presiunii arteriale prin excreţia unor cantităţi variabile de sodiu şi apă. De asemenea, rinichii contribuie la reglarea pe termen scurt a presiunii arteriale prin secreţia unor hormoni şi a unor substanţe sau factori vasoactivi (de exemplu, renină) care determină formarea unor produşi vasoactivi (de exemplu, angiotensina II).

Reglarea echilibrului acido-bazic. Alături de plămâni şi de sistemele tampon, rinichii contribuie la reglarea echilibrului acido-bazic, la nivelul lor realizându-se excreţia de acizi şi reglarea cantitativă a componentelor sistemelor tampon. Excreţia renală reprezintă unica modalitate de eliminare din organism a anumitor tipuri de acizi, precum acidul sulfuric şi acidul fosforic, generate de metabolismul proteinelor.

Reglarea producţiei de eritrocite. Rinichii secretă *eritropoietină*, care stimulează producţia de eritrocite de către *celulele stem hematopoietice* din măduva osoasă, după cum se va discuta în Capitolul 33. Un stimul importan al secreţiei de eritropoietină de către rinichi este *hipoxia*. În mod normal, rinichii secretă cea mai mare parte a eritropoietinei în circulaţie. La pacienţii cu boli renale severe sau la cei cu nefrectomie bilaterală menţinuţi în viaţă prin hemodializă, scăderea producţiei de eritropoietină conduce la instalarea unei anemii grave.

Reglarea producerii de 1,25-dihidroxivitamina D_3. Prin hidroxilarea în poziţia 1 a vitaminei D_3, rinichii produc forma activă a acestei vitamine, 1,25-dihidroxivitamina D_3 (*calcitriol*). Calcitriolul este esenţial pentru depunerea normală a calciului la nivelul sistemului osos, precum şi pentru reabsorbţia în tractul gastrointestinal a acestui mineral. După cum se va discuta în Capitolul 80, calcitriolul deţine un rol important în reglarea depozitelor de calciu şi fosfat ale organismului.

Sinteza glucozei. În timpul perioadelor prelungite de post alimentar, rinichii sintetizează glucoză din aminoacizi şi din alte molecule precursoare, proces denumit *gluconeogeneză*. Capacitatea rinichilor de a adăuga glucoză în circulaţie în timpul perioadelor prelungite de post alimentar rivalizează cu cea a ficatului.

În cazul afecţiunilor renale cronice sau al insuficienţei renale acute, aceste funcţii homeostatice sunt afectate, iar ca urmare se dezvoltă rapid dereglări ale volumului şi compoziţiei compartimentelor lichidiene. În cazul insuficienţei renale terminale, în organism se acumulează cantităţi mari de potasiu, acizi, fluid şi alte substanţe, care conduc la deces în câteva zile dacă nu sunt iniţiate măsuri terapeutice precum hemodializa, care să restabilească, cel puţin parţial, echilibrul hidro-electrolitic.

ANATOMIA FUNCŢIONALĂ A RINICHILOR

ORGANIZAREA GENERALĂ A RINICHILOR ŞI A TRACTULUI URINAR

Rinichii sunt localizaţi extraperitoneal, la nivelul peretelui abdominal posterior (**Figura 26-2**). La omul adult, greutatea unui rinichi este de aproximativ 150 de grame, iar mărimea este similară cu cea a unui pumn strâns. La nivelul părţii mediale a fiecărui rinichi există o indentaţie denumită *hil renal*, prin care trec artera şi vena renală, vasele limfatice renale, nervii care asigură inervaţia rinichiului şi ureterul, care transportă urina finală de la rinichi până la vezica urinară, la nivelul căreia urina este depozitată până când vezica se goleşte. Fiecare rinichi este înconjurat de o *capsulă* fibroasă rezistentă, care protejează structurile interne sensibile.

Dacă se realizează o secţiune completă a rinichiului în plan frontal, se observă două regiuni principale, *zona corticală* la exterior şi *zona medulară* la interior. Zona medulară este împărţită la rândul ei în 8-10 structuri tisulare cu formă conică, denumite *piramide renale*. Baza fiecărei piramide este situată la limita dintre zonele corticală şi medulară, iar vârful este situat la nivelul *papilei*, care se proiectează în *pelvisul renal;* acesta din urmă este o structură în formă de pâlnie care se continuă cu segmentul proximal

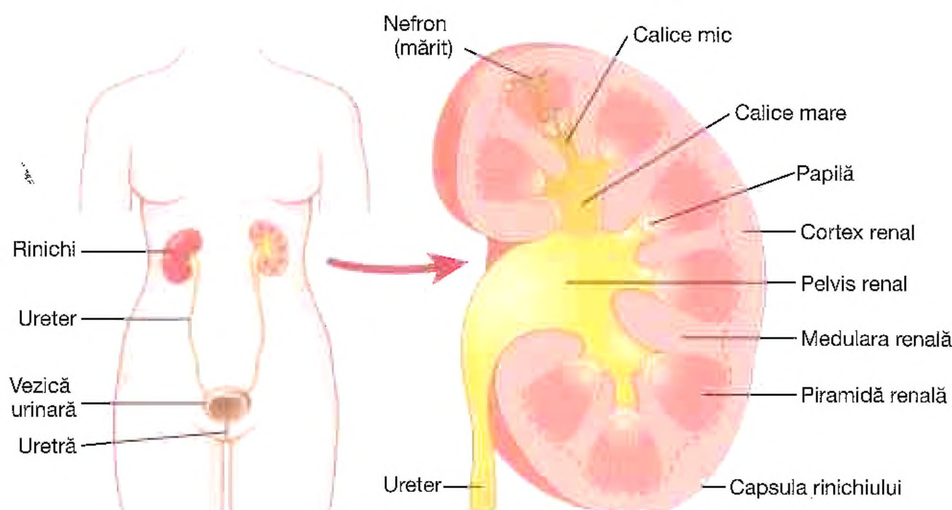


Figura 26-2. Organizarea generală a rinichiului şi a sistemului urinar la femeie.

al ureterului. Marginea externă a pelvisului renal este împărţită în formaţiuni sacciforme deschise la capete denumite *calice mari*, care se divid la rândul lor în *calice mici*, ce colectează urina transportată prin tubulii fiecărei papile. În pereţii calicelor, pelvisului renal şi ureterului există elemente contractile care propulsează urina către *vezica urinară*, unde aceasta este depozitată până în momentul evacuării în urma procesului de *micţiune*, descris ulterior în acest capitol.

APORTUL SANGVIN RENAL

În mod normal, fluxul sangvin către cei doi rinichi reprezintă aproximativ 22% din debitul cardiac, sau 1100 ml/min. Artera renală pătrunde în rinichi prin hil, apoi se ramifică progresiv şi dă naştere *arterelor interlobare, arterelor arcuate, arterelor interlobulare* (denumite şi *artere radiale*) şi *arteriolelor aferente,* din care pornesc *capilarele glomerulare,* la nivelul cărora sunt filtrate cantităţi mari de fluid şi solvaţi (cu excepţia proteinelor) şi astfel începe formarea urinei (**Figura 26-3**). Capetele distale ale capilarelor fiecărui glomerul se unesc şi formează *arteriola eferentă,* care se ramifică pentru a forma o a doua reţea de vase capilare, *capilarele peritubulare,* care înconjoară tubulii renali.

Unicitatea circulaţiei renale constă în faptul că există două reţele capilare, glomerulară şi peritubulară, dispuse în serie şi separate prin arteriolele eferente. Aceste arteriole contribuie la reglarea presiunii hidrostatice la nivelul ambelor seturi de vase capilare. Presiunea hidrostatică ridicată din capilarele glomerulare (de aproximativ 60 mmHg) asigură filtrarea rapidă fluidului, în timp ce presiunea hidrostatică mult mai redusă din capilarele peritubulare (de aproximativ 13 mmHg) permite reabsorbţia rapidă a fluidului din tubulii renali. Prin ajustarea rezistenţei arteriolelor aferente şi eferente, rinichii reglează presiunea hidrostatică atât la nivelul capilarelor glomerulare cât şi la nivelul capilarelor peritubulare, astfel încât modifică rata filtrării glomerulare, reabsorbţia tubulară sau ambele procese ca răspuns la necesităţile homeostaziei.

Capilarele peritubulare se continuă cu vasele sistemului venos, care au traiect paralel cu arteriolele. Vasele sangvine ale sistemului venos formează progresiv *vena interlobulară, vena arcuată, vena interlobară* şi *vena renală,* care părăseşte rinichiul alături de artera renală şi ureter.

NEFRONUL REPREZINTĂ UNITATEA FUNCŢIONALĂ A RINICHIULUI

Rinichiul uman conţine aproximativ 800.000 – 1.000.000 de *nefroni,* iar fiecare nefron are capacitatea de a forma urină. Rinichiul nu poate regenera noi nefroni. Ca urmare, numărul nefronilor se reduce treptat, secundar leziunilor renale, afecţiunilor renale sau senescenţei. După vârsta de 40 ani, numărul nefronilor funcţionali scade de obicei cu aproximativ 10% la fiecare 10 ani; în consecinţă, la vârsta de 80 ani, numeroase persoane au cu 40% mai puţini nefroni funcţionali decât la 40 ani. Reducerea numărului de nefroni nu pune în pericol viaţa, deoarece nefronii restanţi suferă modificări adaptative care le permit să excrete cantităţi adecvate de apă, electroliţi şi cataboliţi, după cum va fi discutat în Capitolul 32.

Fiecare nefron conţine (1) un ghem de capilare glomerulare denumit *glomerul,* la nivelul căruia sunt filtrate cantităţi mari de fluid şi (2) un *tubul* lung, unde filtratul este transformat în urină pe măsură ce este transportat către pelvisul renal (a se vedea **Figura 26-3**).

Glomerulul conţine o reţea de capilare glomerulare ramificate şi anastomozate, la nivelul cărora, în comparaţie cu alte vase capilare, presiunea hidrostatică este ridicată (aproximativ 60 mmHg). Capilarele glomerulare sunt tapetate de celule epiteliale, iar întregul glomerul este învelit de *capsula Bowman.*

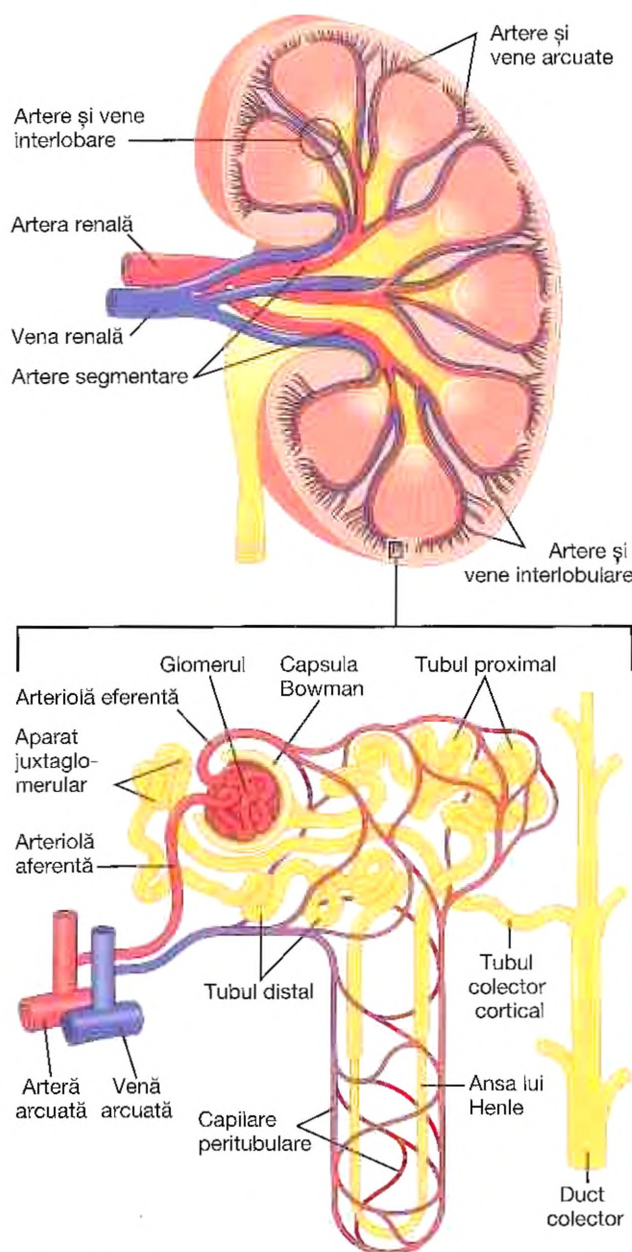


Figura 26-3. Secțiune prin rinichi uman, observându-se vasele sangvine principale care asigură aportul sangvin renal; de asemenea, este prezentată schematic și vascularizația unui nefron.

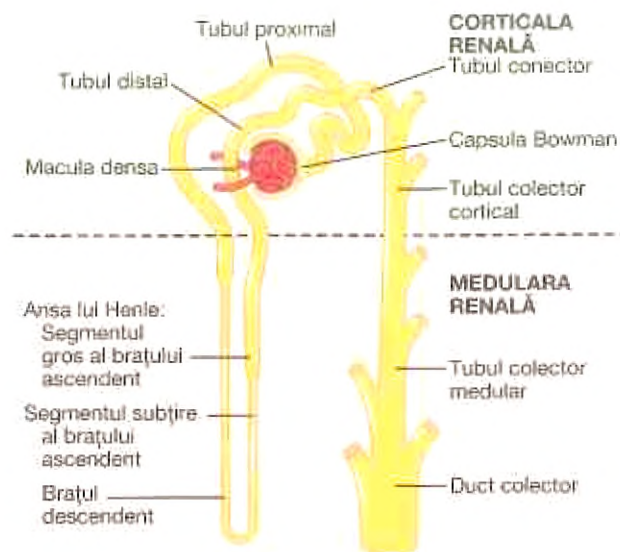


Figura 26-4. Segmentele tubulare principale ale nefronului. Lungimile relative ale acestora nu sunt reprezentate la scară.

Fluidul filtrat din capilarele glomerulare curge în capsula Bowman și apoi în *tubulul proximal*, situat în cortexul renal (**Figura 26-4**). De la nivelul tubulului proximal, fluidul ajunge în *ansa lui Henle*, care coboară în zona medulară a rinichiului. Fiecare ansă Henle este alcătuită dintr-un *braț descendent* și un *braț ascendent*. Pereții brațului descendent și pereții extremității inferioare a brațului ascendent sunt foarte subțiri, iar ca urmare această porțiune este denumită *segmentul subțire al ansei Henle*. După ce brațul ascendent se apropie de zona corticală, peretele acestuia devine mult mai gros, astfel încât această porțiune este denumită *segmentul gros al brațului ascendent*.

În porțiunea finală a brațului gros ascendent există un segment scurt, al cărui perete conține o structură alcătuită din celule epiteliale specializate, denumită *macula densa*. După cum se va discuta ulterior, macula densa deține un rol important în controlul funcției nefronului. Dincolo de macula densa, filtratul intră în *tubulul distal*, care, la fel ca și tubulul proximal, este localizat în corticala renală. Acesta se continuă cu un *tub conector* și apoi cu *tubulul colector cortical*, care are traiect spre *ductul colector cortical*. Segmentele inițiale ale unui număr de 8 până la 10 ducte colectoare corticale se unesc pentru a forma un duct colector unic, mai mare, care are traiect spre medulara renală și devine *duct colector medular*. Ductele colectoare medulare se unesc și formează ducte din ce în ce mai mari, care în final se deschid în pelvisul renal, la nivelul vârfurilor *papilelor renale*. În fiecare rinichi există aproximativ 250 ducte colectoare cu dimensiuni foarte mari, iar fiecare dintre acestea colectează urina de la aproximativ 4000 de nefroni.

Variații topografice ale structurii nefronilor: nefronii corticali și juxtamedulari. Deși fiecare nefron prezintă toate componentele descrise mai sus, între nefroni există unele diferențe, în funcție de profunzimea la care aceștia sunt localizați în parenchimul renal. Nefronii ai căror glomeruli sunt localizați în regiunea externă a zonei corticale sunt denumiți *nefroni corticali*; ansele Henle corespunzătoare acestora sunt scurte, pătrunzând în zona medulară numai pe o distanță scurtă (**Figura 26-5**).

Aproximativ 20-30% dintre nefroni au glomerulii localizați în profunzimea corticalei renale, aproape de zona medulară, fiind denumiți *nefroni juxtamedulari*. Acești nefroni au anse Henle lungi, care pătrund adânc în zona medulară, ajungând în unele cazuri până la nivelul vârfurilor papilelor renale.

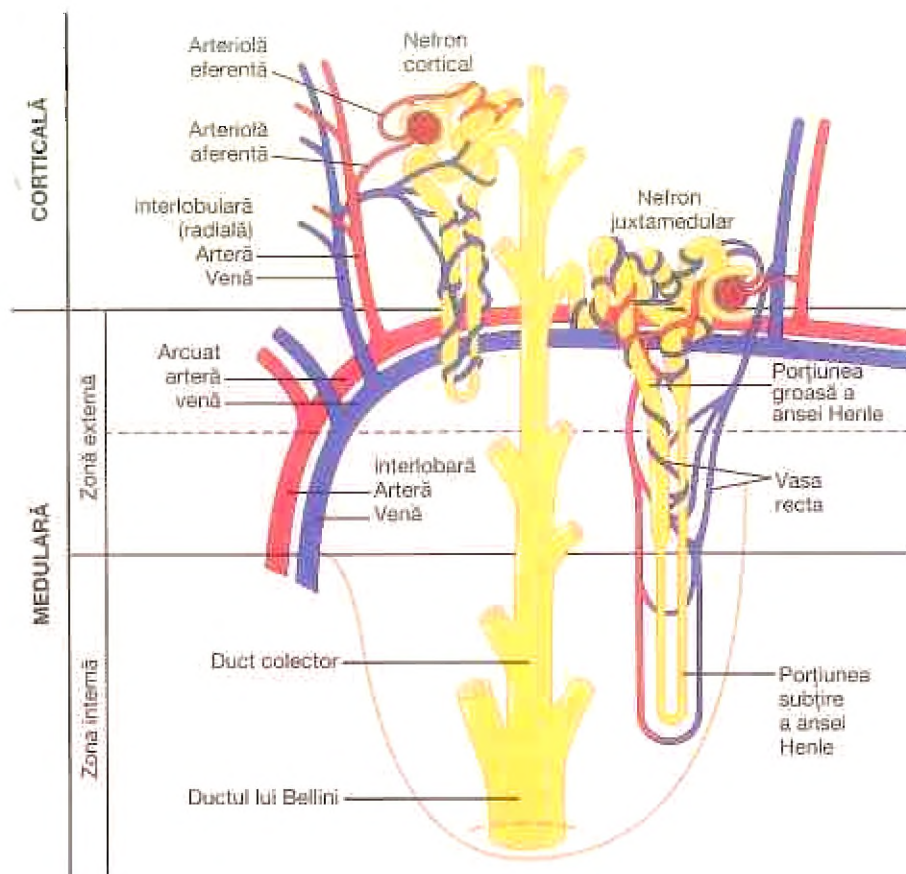


Figura 26-5. Prezentare schematică a raporturilor dintre vasele sangvine și structurile tubulare, observându-se diferențele dintre nefronii corticali și cei juxtamedulari.

De asemenea, structurile vasculare care irigă nefronii juxtamedulari sunt diferite de cele care irigă nefronii corticali. În cazul nefronilor corticali, întregul sistem tubular este înconjurat de o rețea extensivă de capilare peritubulare. În cazul nefronilor juxtamedulari, arteriolele eferente sunt lungi și coboară de la glomeruli în zona externă a medularei renale, apoi se ramifică în capilare tubulare specializate denumite *vasele drepte* (*vasa recta*), care coboară în medulară, fiind localizate în vecinătatea anselor Henle. La fel ca și ansele Henle, vasele drepte revin în zona corticală și se continuă cu venele corticale. Această rețea specializată de capilare din medulara renală deține un rol esențial în formarea urinei concentrate și este prezentată în Capitolul 29.

MICȚIUNEA

Micțiunea este procesul prin care vezica urinară este evacuată când devine plină. Acest proces include două etape: în primul rând, vezica urinară se umple progresiv, până în momentul în care tensiunea parietală depășește o anumită valoare prag; în acel moment se declanșează cea de-a doua etapă, reprezentată de un reflex nervos denumit *reflex de micțiune*, care evacuează vezica sau cel puțin induce dorința conștientă de a urina. Cu toate că reflexul de micțiune este un reflex medular autonom transmis prin nervii spinali, acesta poate fi inhibat sau facilitat și de către impulsuri transmise de centrii nervoși localizați în cortexul cerebral sau în trunchiul cerebral.

ANATOMIA FUNCȚIONALĂ A VEZICII URINARE

Vezica urinară, ilustrată în **Figura 26-6**, este o cavitate alcătuită în principal din fibre musculare netede, care are două părți principale: (1) *corpul*, ce reprezintă regiunea principală a vezicii urinare, la nivelul căruia se colectează urina și (2) *colul*, o prelungire în formă de pâlnie a corpului vezical, care are traiect spre inferior și anterior în triunghiul urogenital și se continuă cu uretra. Datorită raporturilor anatomice pe care le are cu uretra, segmentul inferior al colului vezical este denumit și *uretră posterioară*.

Mușchiul neted al vezicii urinare este denumit *mușchi detrusor*. Fibrele sale musculare sunt dispuse în toate direcțiile, iar atunci când se contractă determină creșterea presiunii intravezicale până la o valoare cuprinsă între 40 și 60 mmHg. Așadar, *contracția mușchiului detrusor reprezintă o etapă importantă a procesului de evacuare a vezicii urinare.* Mușchiul detrusor are structură sincițială, astfel încât între celulele musculare netede care îl alcătuiesc există căi electrice cu rezistență scăzută. Ca urmare, potențialul de acțiune se propagă rapid la nivelul întregului mușchi detrusor, de la o

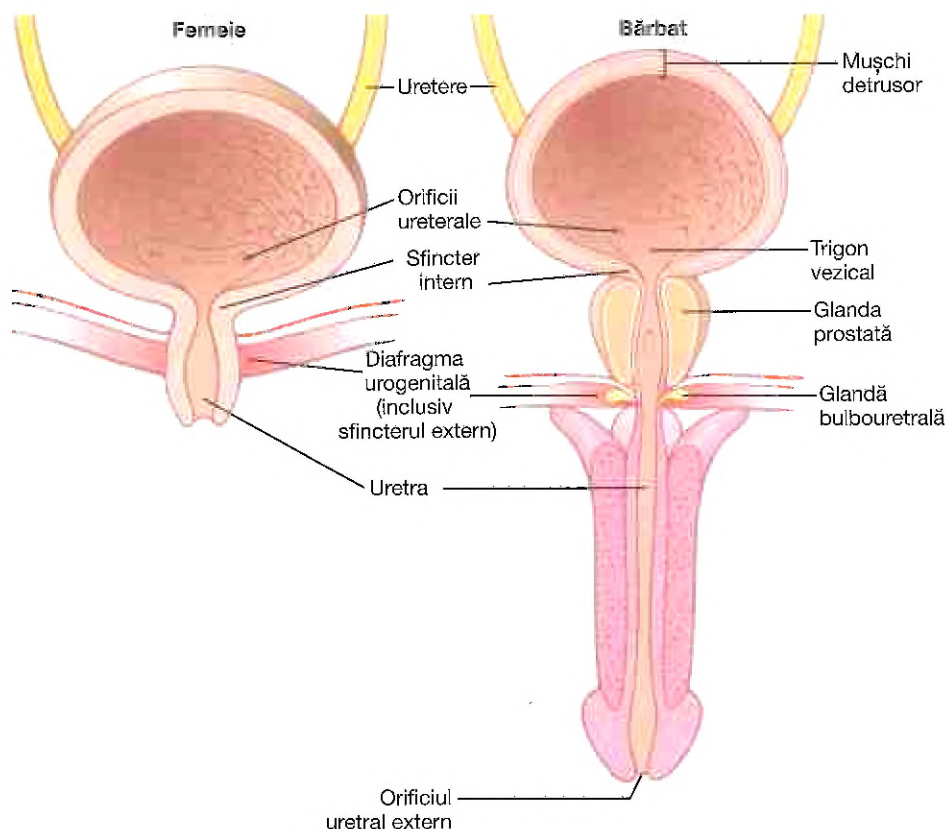


Figura 26-6. Anatomia vezicii urinare și a uretrei la bărbat și la femeie.

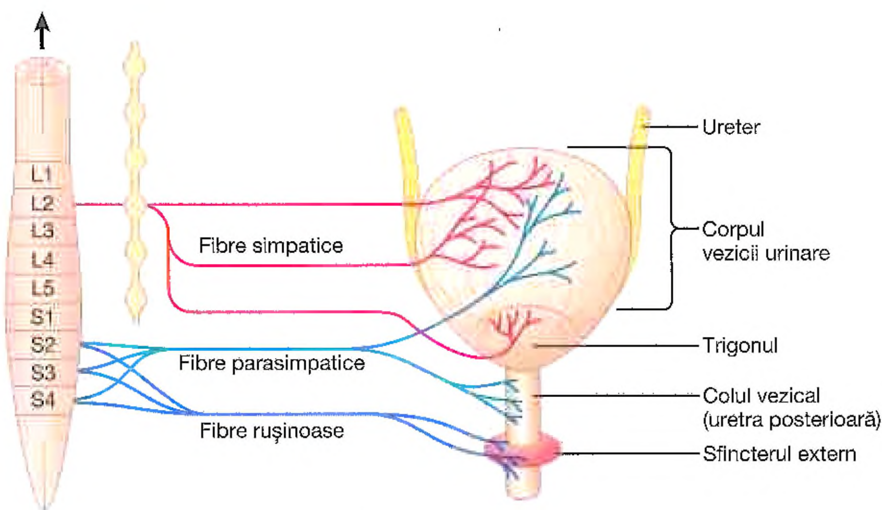


Figura 26-7. Inervația vezicii urinare.

celulă la alta, determinând contracția simultană a tuturor regiunilor vezicii urinare.

Pe peretele posterior al vezicii urinare, localizată imediat deasupra colului vezical, există o arie triunghiulară de dimensiuni mici numită *trigon vezical*. La nivelul vârfului cel mai decliv al trigonului, colul vezical se continuă cu *uretra posterioară*, în timp ce la nivelul celorlalte două vârfuri, ureterele se deschid în vezica urinară. Trigonul poate fi identificat prin faptul că la nivelul său *mucoasa* (tunica internă a vezicii urinare) este netedă, în timp ce mucoasa care tapetează restul vezicii urinare este plicaturată formând *pliuri*.

Pe măsură ce străbate peretele vezical, fiecare ureter are traiect oblic prin mușchiul detrusor, iar apoi traiectul continuă 1-2 centimetri sub mucoasa vezicală, înainte de a se deschide la nivelul lumenului vezical.

Colul vezicii urinare (uretra posterioară) are lungimea de 2-3 centimetri, iar peretele său este alcătuit din fibre ale mușchiului detrusor împletite cu numeroase fibre elastice. În această zonă mușchiul este denumit *sfincter vezical intern*.

Tonusul muscular normal de la nivelul său împiedică pătrunderea urinei în colul vezical și uretra posterioară, prevenind astfel evacuarea vezicii urinare până în momentul în care presiunea din corpul vezical depășește o anumită valoare prag.

Distal de uretra posterioară, uretra străbate *diafragma urogenitală,* în structura căreia există un strat muscular denumit *sfincter vezical extern.* Acesta este un mușchi striat care poate fi controlat în mod voluntar, spre deosebire de mușchiul detrusor (de la nivelul corpului și colului vezical), care este un mușchi de tip neted. Sfincterul extern se află sub controlul voluntar al sistemului nervos și poate fi contractat în mod conștient pentru a împiedica micțiunea, chiar și în situațiile în care controlul involuntar tinde să golească vezica urinară.

Inervația vezicii urinare. Inervația vezicii urinare este asigurată în principal de *nervii pelvieni,* care pornesc de la nivelul *plexului sacral* și conțin în principal fibre nervoase cu originea la nivelul segmentelor S2-S3 ale măduvei sacrale (**Figura 26-7**). Nervii pelvieni conțin atât *fibre nervoase senzoriale,* cât și *fibre nervoase motorii.* Fibrele senzoriale detectează gradul de distensie a vezicii urinare. Impulsurile nervoase generate în cazul distensiei uretrei posterioare sunt deosebit de puternice și reprezintă principalul factor care activează reflexele ce determină evacuarea vezicii urinare.

Fibrele motorii transmise prin nervii pelvieni sunt *fibre de tip parasimpatic.* Acestea fac sinapsă cu celulele ganglionare localizate în peretele vezical. De la acest nivel pornesc fibre postganglionare scurte, care inervează mușchiul detrusor.

În afară de nervii pelvieni, inervația vezicii urinare este asigurată și de alte două tipuri de fibre. Cele mai importante sunt *fibrele motorii* care au traiect prin *nervii rușinoși* și care inervează mușchiul sfincter vezical extern. Acestea sunt *fibre nervoase somatice* care asigură inervația și controlul mușchiului striat al sfincterului. Vezica prezintă de asemenea *inervație simpatică,* reprezentată de fibre cu originea în principal la nivelul segmentului L2 al măduvei spinării și care au traiect prin lanțul simpatic și prin *nervii hipogastrici.* Fibrele simpatice stimulează predominant vasele sangvine, având rol minim în contracția detrusorului sau a sfincterelor vezicale. Nervii simpatici conțin de asemenea și câteva fibre senzoriale, care ar putea fi importante pentru perceperea senzației de plenitudine vezicală sau uneori de durere.

TRANSPORTUL URINEI PRIN URETERE DE LA RINICHI LA VEZICA URINARĂ

Urina expulzată din vezica urinară are practic aceeași compoziție ca și lichidul din ductele colectoare; compoziția urinei nu variază semnificativ pe măsură ce aceasta străbate calicele și ureterele și ajunge în vezica urinară.

Pătrunderea urinei din ductele colectoare în calicele renale determină distensia calicelor și intensificarea activității contractile intrinseci de peacemaker a acestora, cu inițierea unor contracții peristaltice care se propagă către pelvisul renal și apoi descendent de-a lungul ureterului, propulsând urina din pelvisul renal către vezica urinară. La adult, ureterele au în mod normal o lungime de 25-35 centimetri (10-14 inch).

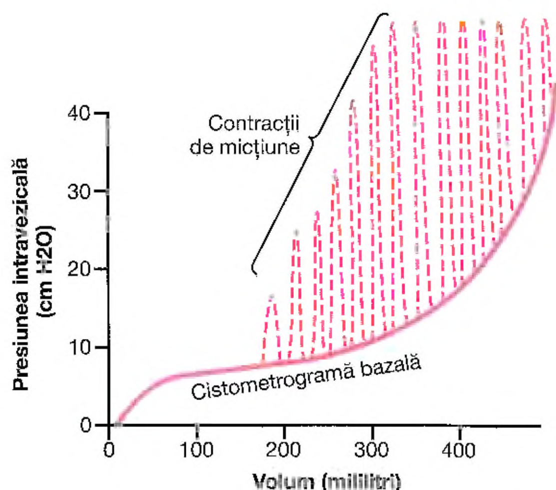


Figura 26-8. Cistometrogramă normală: se observă și creșterile acute ale presiunii (*liniile punctate*), determinate de reflexele de micțiune.

În structura pereților ureterali există mușchi neted, iar inervația ureterelor este asigurată atât de fibre nervoase simpatice și parasimpatice, cât și de un plex cu nervi și fibre intramural care se extinde pe toată lungimea fiecărui ureter. Ca și în cazul altor mușchi netezi viscerali, *contracțiile peristaltice ale ureterului sunt amplificate de stimularea parasimpatică și inhibate de stimularea simpatică.*

După cum este ilustrat în **Figura 26-6**, ureterele străbat mușchiul detrusor și se deschid în vezica urinară la nivelul trigonului vezical. În mod normal, ureterele parcurg câțiva centimetri prin peretele vezicii, având traiect oblic. Segmentele terminale ale ureterelor sunt comprimate de tonusul mușchiului detrusor, astfel încât este împiedicată curgerea retrogradă a urinei în momentul creșterii presiunii intravezicale, de exemplu în timpul micțiunii sau al compresiei vezicale. Fiecare undă peristaltică ce se deplasează de-a lungul ureterului determină creșterea presiunii intraureterale, astfel încât segmentul terminal intraparietal se deschide și permite ca urina să ajungă în vezica urinară.

La anumite persoane, segmentul ureteral intraparietal este mai scurt decât în mod normal, astfel încât contracția vezicii urinare în timpul micțiunii nu determină întotdeauna închiderea completă a ureterului terminal. Prin urmare, o parte din urina intravezicală refluează în ureter, afecțiune denumită *reflux vezico-ureteral.* În timp se poate ajunge la dilatarea ureterelor, iar dacă refluxul este important, determină creșterea presiunii în calicele renale și structurile zonei medulare renale, cu producerea de leziuni la acest nivel.

Sensibilitatea dureroasă a ureterelor și reflexul uretero-renal. La nivelul ureterelor există numeroase fibre nervoase pentru sensibilitatea dureroasă. Atunci când ureterul este obstruat (de exemplu, printr-un calcul ureteral), se

produce constricție ureterală reflexă intensă, asociată cu durere puternică. De asemenea, impulsurile pentru sensibilitatea dureroasă activează un reflex simpatic care determină constricția arteriolelor renale, cu scăderea consecutivă a debitului urinar la nivelul rinichiului ipsilateral. Acest reflex este denumit *reflex uretero-renal*, fiind important deoarece previne acumularea excesivă de urină în pelvisul rinichiului cu ureterul blocat.

Umplerea vezicii urinare și tonusul peretelui vezical; cistometrograma

În **Figura 26-8** sunt prezentate variațiile aproximative ale presiunii intravezicale, pe măsură ce vezica urinară se umple cu urină. Atunci când vezica este goală, presiunea intravezicală este aproximativ nulă, însă când în vezică există 30-50 mililitri de urină, presiunea crește la o valoare cuprinsă între 5 și 10 cmH_2O. Acumularea în continuare a urinei - până la un volum 200-300 mililitri - determină numai creșterea ușoară a presiunii intravezicale; nivelul constant al presiunii se datorează tonusului intrinsec al peretelui vezical. Creșterea volumului intravezical de urină peste 300-400 mililitri determină creșterea rapidă a presiunii.

Pe fondul variațiilor tonice ale presiunii intravezicale, determinate de umplerea treptată a vezicii, se suprapun creșteri acute periodice ale presiunii, cu durata de la câteva secunde la peste un minut. Presiunea poate crește cu numai câțiva cm H_2O, sau creșterea poate depăși 100 cm H_2O. Aceste creșteri presionale înregistrate pe cistometrogramă sunt denumite *unde de micțiune*; ele sunt declanșate de reflexul de micțiune.

REFLEXUL DE MICȚIUNE

Revenind la **Figura 26-8**, se observă că pe măsură ce vezica urinară se umple, încep să se producă numeroase *contracții de micțiune* supraadăugate, ilustrate prin linii punctate. Acestea se datorează unui reflex declanșat de stimularea *receptorilor senzoriali de întindere* de la nivelul peretelui vezical, în special de stimularea receptorilor de la nivelul uretrei posterioare (care se umple cu urină atunci când presiunea din vezica urinară este ridicată). Impulsurile nervoase de la receptorii de întindere vezicali sunt transmise prin *nervii pelvieni* către segmentele sacrale ale măduvei spinării, iar de la acest nivel revin la vezica urinară pe calea *fibrelor nervoase parasimpatice* ale acelorași nervi.

Atunci când gradul de umplere a vezicii urinare este redus, contracțiile de micțiune dispar spontan după câteva secunde, contracția mușchiului detrusor încetează, iar presiunea revine la valoarea bazală. Pe măsură ce vezica urinară continuă să se umple, reflexele devin din ce în ce mai frecvente și induc contracții mai puternice ale mușchiului detrusor.

Odată declanșat, reflexul de micțiune se autoîntreține. Astfel, contracția inițială a vezicii urinare stimulează receptorii de întindere, determinând creșterea numărului impulsurilor senzoriale aferente de la nivelul peretelui vezicii și uretrei posterioare, iar în consecință contracția reflexă a vezicii devine mai puternică; ciclul se repetă până când vezica a atins un nivel ridicat al contracției. Apoi, după un interval de câteva secunde până la peste un minut, reflexul auto-regenerativ începe să obosească și ciclul regenerativ al reflexului de micțiune încetează, cu relaxarea consecutivă a vezicii urinare.

Așadar, reflexul de micțiune reprezintă un ciclu complet care constă în (1) creșterea progresivă și rapidă a presiunii, (2) o perioadă în care presiunea ridicată rămâne constantă, și (3) revenirea presiunii la valoarea bazală, care corespunde tonusului de fond al mușchiului detrusor. După producerea unui reflex de micțiune care nu a fost urmat de evacuarea vezicii urinare, elementele componente ale arcului reflex rămân în stare inhibată timp de câteva minute până la o oră, înainte de declanșarea unui alt reflex de micțiune. Pe măsură ce gradul de umplere al vezicii crește, se mărește progresiv atât frecvența reflexelor de micțiune, cât și forța contracțiilor mușchiului detrusor.

Atunci când intensitatea reflexului de micțiune atinge un anumit prag este declanșat un alt reflex, transmis prin *nervii rușinoși*, care inhibă *sfincterul vezical extern*. Dacă la nivel cerebral inhibiția este mai puternică decât stimularea voluntară a contracției mușchiului sfincter vezical extern, este declanșată micțiunea. În caz contrar, micțiunea nu se va produce decât atunci când vezica urinară se umple și mai mult, iar reflexul de micțiune devine mai puternic.

Facilitarea sau inhibiția micțiunii de către creier. Reflexul de micțiune este un reflex medular complet autonom, însă poate fi inhibat sau facilitat de anumiți centri cerebrali. Acești centri includ (1) *centri din trunchiul cerebral cu rol facilitator sau inhibitor puternic, localizați în principal la nivel pontin*, și (2) câțiva *centri localizați în cortexul cerebral*, care au în special efect inhibitor, însă care pot avea și efect stimulator.

Micțiunea se realizează predominant ca urmare a reflexului de micțiune, însă centrii superiori sunt cei care controlează micțiunea, după cum urmează:

1. Reflexul de micțiune este inhibat parțial de către centrii superiori, cu excepția situațiilor în care micțiunea este dorită.
2. Chiar dacă reflexul de micțiune este declanșat, centrii superiori pot împiedica declanșarea micțiunii până la un moment convenabil, prin contracția tonică continuă a sfincterului vezical extern.
3. Pentru declanșarea micțiunii, centrii corticali facilitează centrii sacrali ai micțiunii pentru a iniția reflexul de micțiune concomitent cu inhibarea sfincterului urinar extern astfel încât micțiunea se poate produce.

Declanșarea voluntară a micțiunii se realizează astfel: individul își contractă în mod voluntar mușchii abdominali, astfel încât presiunea intravezicală crește, iar urina sub presiune se acumulează la nivelul colului vezical și al uretrei posterioare și destinde pereții acestor structuri. Sunt stimulați receptorii de întindere, care activează reflexul de micțiune și inhibă simultan sfincterul uretral extern. În mod normal, toată urina este evacuată, în vezica urinară rămânând rareori mai mult de 5-10 mililitri de urină.

Tulburări de micțiune

Distrugerea fibrelor nervoase senzoriale conduce la atonia vezicii urinare și incontinență. Dacă fibrele nervoase senzoriale de la nivelul vezicii urinare sunt distruse, cu întreruperea transmiterii spre măduva spinării a impulsurilor de distensie, contracția declanșată de reflexul de micțiune nu se poate produce. În această situație, controlul voluntar al motilității vezicii urinare este abolit, în pofida faptului că fibrele eferente de la măduvă către vezica urinară și conexiunile neurogene cu creierul sunt indemne. În loc de a fi evacuată periodic, vezica se umple până la capacitatea maximă, iar apoi surplusul de urină este eliminat periodic prin uretră. Afecțiunea este denumită *incontinență prin preaplin*.

Una dintre cauzele frecvente ale atoniei vezicale este reprezentată de leziunile de strivire care afectează zona sacrală a măduvei spinării. De asemenea, anumite boli pot leza fibrele nervoase ale rădăcinilor dorsale ale nervilor spinali. De exemplu, în sifilis se poate produce fibroză constrictivă la nivelul fibrelor nervoase ale rădăcinilor dorsale ale nervilor spinali, cu distrugerea consecutivă a acestora. Afecțiunea este denumită *tabes dorsalis*, iar suferința vezicală poartă numele de *vezică tabetică*.

Leziunile măduvei spinării produse superior de regiunea sacrală determină automatism vezical. Dacă măduva spinării este lezată superior de regiunea sacrală, însă segmentele medulare sacrale sunt indemne, reflexele de micțiune pot fi în continuare declanșate. Acestea nu mai sunt însă controlate de către creier. În primele câteva zile sau săptămâni după producerea leziunii medulare, reflexele de micțiune sunt abolite ca urmare a stării de „șoc spinal" cauzat de suprimarea bruscă a impulsurilor facilitatoare cu originea în trunchiul cerebral și cortex. Dacă vezica urinară este evacuată periodic prin cateterizare, astfel încât sunt prevenite leziunile vezicale produse prin supradistensia peretelui vezical, excitabilitatea reflexului de micțiune crește treptat până se ajunge la recuperare completă; apoi, vezica urinară este evacuată periodic, însă fără ca procesul micțiunii să poată fi controlat voluntar.

Unii pacienți pot totuși controla momentul micțiunii și în această situație, prin stimularea tegumentului (prin grataj sau gâdilat) în regiunea genitală, deoarece aceste manevre activează uneori reflexul de micțiune.

Abolirea semnalelor inhibitorii de la nivel cerebral determină afecțiunea numită vezică neurogenă. O altă tulburare de micțiune este așa-numita *vezică neurogenă neinhibată*, caracterizată prin micțiuni frecvente și relativ necontrolate. Cauza este reprezentată de leziuni parțiale ale măduvei spinării sau ale trunchiului cerebral, care blochează transmiterea majorității impulsurilor inhibitoare. Ca urmare, impulsurile eferente facilitatoare transmise în mod continuu mențin centrii sacrali atât de excitabili, încât chiar și o cantitate redusă de urină declanșează un reflex de micțiune incontrolabil, cu producerea de micțiuni frecvente.

URINA SE FORMEAZĂ PRIN FILTRARE GLOMERULARĂ, REABSORBȚIE TUBULARĂ ȘI SECREȚIE TUBULARĂ

Ratele de excreție în urină a diferitelor substanțe sunt influențate de trei procese renale, prezentate în **Figura 26-9**:

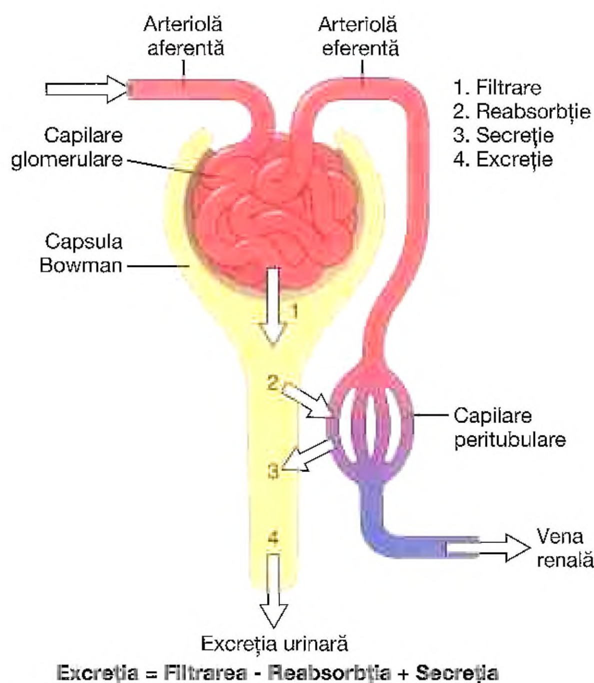


Figura 26-9. Procesele renale care determină compoziția urinei. Rata excreției urinare a unei substanțe este egală cu rata la care substanța este filtrată minus rata reabsorbției substanței respective plus rata la care substanța este secretată din capilarele peritubulare în tubulii renali.

(1) filtrarea glomerulară, (2) reabsorbția substanțelor din tubulii renali în circulație și (3) secreția substanțelor din circulație în tubulii renali. În termeni matematici:

Rata de excreție urinară = Rata de filtrare - Rata de reabsorbție + Rata de secreție

Formarea urinei debutează cu filtrarea unei cantități mari de lichid din capilarele glomerulare în capsula Bowman; în mod normal, filtratul nu conține proteine. Sunt filtrate liber majoritatea substanțelor din plasmă, cu excepția proteinelor, astfel încât concentrația acestor substanțe în filtratul glomerular din capsula Bowman este aproape identică cu concentrația lor plasmatică. Pe măsură ce filtratul părăsește capsula Bowman și străbate tubulii renali, compoziția lui se modifică din cauza reabsorbției în circulație a apei și a anumitor solvați, precum și din cauza secreției altor substanțe din capilarele peritubulare în tubulii renali.

În **Figura 26-10** se observă procesele care au loc la nivel renal în cazul a patru substanțe ipotetice. Substanța prezentată în Fig. A este filtrată liber din capilarele glomerulare și nu este nici reabsorbită, nici secretată. Prin urmare, rata ei de excreție este egală cu rata de filtrare. Anumiți produși finali de metabolism, precum creatinina, se comportă în această manieră, astfel încât toată cantitatea de substanță filtrată este excretată.

În Fig. B, substanța este filtrată liber, însă este reabsorbită parțial din tubulii renali în circulația sangvină. În consecință, rata excreției urinare este mai mică decât rata filtrării glomerulare. În acest caz, rata excreției se calculează prin rata de filtrare minus rata de reabsorbție. Situația este

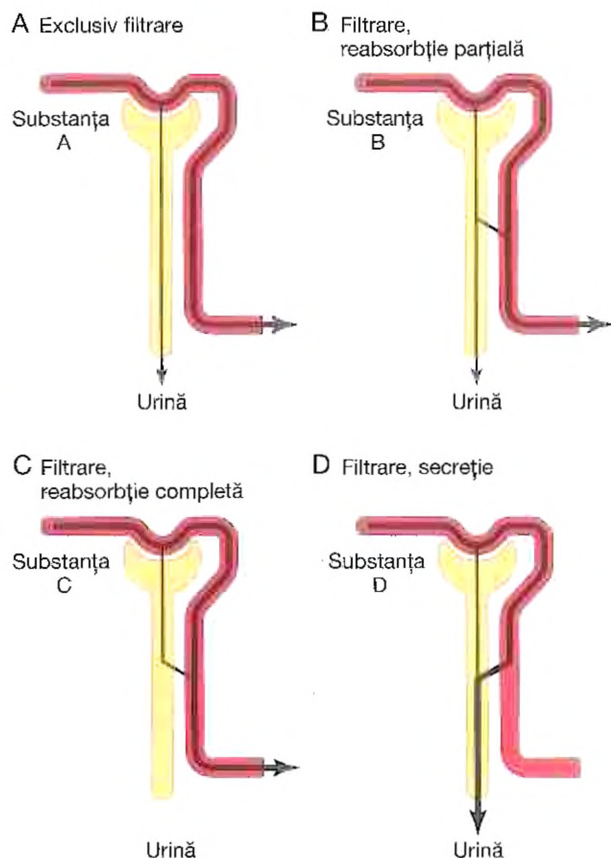


Figura 26-10. Comportamentul la nivel renal pentru patru substanțe ipotetice: *A*, substanța este filtrată liber, însă nu este reabsorbită. *B*, substanța este filtrată liber, dar o parte din cantitatea filtrată este reabsorbită în sânge. *C*, substanța este filtrată liber, însă nu este excretată în urină, deoarece toată cantitatea filtrată este reabsorbită din tubulii renali în circulație. *D*, substanța este filtrată liber și nu este reabsorbită, dar este secretată din sângele capilarelor peritubulare în tubulii renali.

caracteristică pentru numeroase tipuri de electroliți din organism, precum ionii de sodiu și clor.

Substanța din Fig. C este filtrată liber la nivel glomerular, însă nu este excretată în urină, deoarece întreaga cantitate de substanță filtrată este reabsorbită din tubulii renali în sânge. Acest model este valabil pentru unele principii alimentare, precum aminoacizii și glucoza, care astfel sunt recuperate din filtratul glomerular.

Substanța din Fig. D este filtrată liber la nivel glomerular și nu este reabsorbită, însă cantități suplimentare din această substanță sunt secretate din capilarele peritubulare în tubulii renali. Situația este întâlnită frecvent în cazul substanțelor organice acide sau bazice, care astfel sunt eliminate rapid din circulație, fiind excretate în urină în cantități mari. În acest caz, rata excreției se calculează prin rata de filtrare plus rata secreției tubulare.

La nivel renal există o combinație particulară a ratelor de filtrare, reabsorbție și secreție pentru fiecare substanță din plasmă. Rata cu care o anumită substanță este excretată în urină depinde de ratele relative ale acestor trei procese renale fundamentale.

FILTRAREA, REABSORBȚIA ȘI SECREȚIA DIFERITELOR SUBSTANȚE

În general, în cadrul procesului de formare a urinei, reabsorbția tubulară este mai importantă din punct de vedere cantitativ decât secreția tubulară, însă secreția este importantă pentru stabilirea gradului de eliminare urinară a ionilor de potasiu și de hidrogen, precum și a altor substanțe. Majoritatea substanțelor care trebuie epurate din circulație, în special produșii finali de metabolism precum ureea, creatinina, acidul uric și urații, sunt slab reabsorbite, iar în consecință sunt excretate în urină în cantități mari. Anumite substanțe exogene și medicamente sunt de asemenea slab reabsorbite, însă în plus sunt secretate în tubulii renali, astfel încât ratele lor de excreție sunt ridicate. În mod contrar, electroliții, care includ ionii de sodiu, de clor și bicarbonat, prezintă reabsorbție înaltă, iar în consecință sunt prezenți în urină numai în cantități reduse. Anumite principii alimentare, precum aminoacizii și glucoza, sunt reabsorbite complet din tubulii renali și nu se regăsesc în urina finală, cu toate că la nivel glomerular sunt filtrate cantități mari din aceste substanțe.

Fiecare dintre aceste procese - filtrarea glomerulară, reabsorbția tubulară și secreția tubulară - este reglat în conformitate cu necesitățile corpului. De exemplu, atunci când există un exces de ioni de sodiu, rata filtrării sodiului crește, iar sodiul este reabsorbit în măsură mai mică, rezultatul net fiind reprezentat de creșterea excreției urinare de sodiu.

Ratele de filtrare și de reabsorbție ale majorității substanțelor sunt extrem de mari în comparație cu ratele de excreție. Ca urmare, variații ușoare ale filtrării sau ale reabsorbției conduc la modificări relativ importante ale excreției renale. De exemplu, creșterea ratei de filtrare glomerulară (RFG) cu numai 10% (de la 180 la 198 l/zi) ar determina creșterea volumului urinar de 13 ori (de la 1,5 la 19,5 l/zi) dacă reabsorbția tubulară ar rămâne constantă. În realitate, între variațiile ratei filtrării glomerulare și variațiile ratei reabsorbției tubulare există o corespondență, rezultatul final fiind reprezentat de modificarea adecvată a excreției urinare.

De ce cantități mari de solvați sunt filtrate și ulterior reabsorbite la nivel renal?

Se poate pune la îndoială utilitatea filtrării unor cantități atât de mari de apă și solvați, urmată de reabsorbția acestor substanțe în cea mai mare parte. Unul dintre avantajele unei RFG ridicate constă în faptul că rinichii pot elimina rapid din organism substanțele a căror excreție depinde în principal de filtrarea glomerulară. Majoritatea produșilor finali de metabolism sunt slab reabsorbiți la nivel tubular, și astfel eliminarea lor eficientă este dependentă de valoarea ridicată a RFG.

Un al doilea avantaj al unei RFG ridicate este reprezentat de filtrarea și procesarea la nivel renal a tuturor lichidelor organismului de mai multe ori pe zi. Întreaga cantitate de plasmă este filtrată și procesată de aproximativ 60 de ori pe

zi, deoarece volumul plasmatic este în jur de 3 litri, iar valoarea RFG este de aproximativ 180 l/zi. Această RFG ridicată permite rinichilor să controleze rapid și cu precizie volumul și compoziția lichidelor organismului.

Bibliografie

Beeuwkes R III: The vascular organization of the kidney. Annu Rev Physiol 42:531, 1980.

Bosworth C, de Boer IH: Impaired vitamin D metabolism in CKD. Semin Nephrol 33:158, 2013.

Brown D, Bouley R, Păunescu TG, et al: New insights into the dynamic regulation of water and acid-base balance by renal epithelial cells. Am J Physiol Cell Physiol 302:C1421, 2012.

DiBona GF: Physiology in perspective: the wisdom of the body. Neural control of the kidney. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 289:R633, 2005.

Fowler CJ, Griffiths D, de Groat WC: The neural control of micturition. Nat Rev Neurosci 9:453, 2008.

Griffiths DJ, Fowler CJ: The micturition switch and its forebrain influences. Acta Physiol (Oxf) 207:93, 2013.

Hall JE, Granger JP, Hall ME: Physiology and pathophysiology of hypertension. In: Alpern RJ, Moe OW, Caplan M (eds): Seldin and Giebisch's The Kidney, 5th ed: Physiology & Pathophysiology. London: Elsevier, 2013.

Kriz W, Kaissling B: Structural organization of the mammalian kidney. In Seldin DW, Giebisch G (eds): The Kidney—Physiology and Pathophysiology, 3rd ed. New York: Raven Press, 2000.

Negoro H, Kanematsu A, Yoshimura K, Ogawa O: Chronobiology of micturition: putative role of the circadian clock. J Urol 190:843, 2013.

Pallone TL, Zhang Z, Rhinehart K: Physiology of the renal medullary microcirculation. Am J Physiol Renal Physiol 284:F253, 2003.

Sato Y, Yanagita M: Renal anemia: from incurable to curable. Am J Physiol Renal Physiol 305(9):F1239, 2013.

Schnermann J, Briggs JP: Tubular control of renin synthesis and secretion. Pflugers Arch 465:39, 2013.

Schnermann J, Levine DZ: Paracrine factors in tubuloglomerular feedback: adenosine, ATP, and nitric oxide. Annu Rev Physiol 65:501, 2003.

Vella M, Robinson D, Staskin D: A reappraisal of storage and voiding dysfunction. Curr Urol Rep 13:482, 2012.



Filtrarea glomerulară, fluxul sangvin renal și reglarea acestora

FILTRAREA GLOMERULARĂ - PRIMA ETAPĂ ÎN FORMAREA URINEI

Primul pas în formarea urinei este filtrarea unei cantități mari de lichid din capilarele glomerulare în capsula Bowman – aproximativ 180 de litri pe zi. Cea mai mare parte a acestui filtrat este reabsorbită, astfel încât pe zi numai aproximativ un litru de lichid va fi excretat, deși rata de excreție renală poate varia semnificativ în funcție de aportul de lichide. Rata înaltă a filtrării glomerulare depinde de existența unei rate înalte a fluxului sangvin renal, precum și de proprietățile particulare ale membranelor capilarelor glomerulare. În acest capitol vor fi discutate forțele fizice care determină rata de filtrare glomerulară (RFG), precum și mecanismele fiziologice care reglează RFG și fluxul sangvin renal.

COMPOZIȚIA FILTRATULUI GLOMERULAR

Similar majorității capilarelor, capilarele glomerulare sunt relativ impermeabile la proteine, astfel încât lichidul filtrat (denumit *filtrat glomerular*) practic nu conține proteine și elemente celulare, inclusiv eritrocite.

Concentrațiile altor constituenți ai filtratului glomerular, cum sunt majoritatea sărurilor și moleculele organice, sunt similare cu concentrațiile plasmatice ale acestor substanțe. Excepțiile sunt reprezentate de câteva substanțe cu greutate moleculară mică, precum calciul și acizii grași, care nu sunt filtrate liber deoarece sunt parțial legate de proteinele plasmatice. De exemplu, aproape jumătate din calciul plasmatic și aproape întreaga cantitate de acizi grași din plasmă sunt legate de proteine, iar aceste fracțiuni legate nu sunt filtrate prin capilarele glomerulare.

RFG REPREZINTĂ APROXIMATIV 20% DIN FLUXUL PLASMATIC RENAL

RFG este determinată de (1) echilibrul între presiunile hidrostatică și coloid-osmotică ce acționează la nivelul celor două fețe ale membranei capilare glomerulare și (2) coeficientul de filtrare capilară (K_f), care depinde de permeabilitatea membranei capilare glomerulare și de suprafața de filtrare a acesteia. Capilarele glomerulare au o rată de filtrare mult mai mare decât majoritatea altor vase capilare, datorită presiunii hidrostatice glomerulare înalte și a unei valori mari a coeficientului K_f. La un individ adult, valoarea RFG este aproximativ 125 ml/min, sau 180 l/zi. Procentajul care este filtrat din fluxul plasmatic renal (fracția de filtrare) este în medie de 0,2; așadar, aproximativ 20% din cantitatea de plasmă care irigă rinichii este filtrată la nivelul capilarelor glomerulare (Figura 27-1). Fracția de filtrare se calculează astfel:

$$\text{Fracția de filtrare} = \text{RFG} / \text{Fluxul plasmatic renal}$$

MEMBRANA CAPILARĂ GLOMERULARĂ

Membrana capilară glomerulară este similară cu membranele altor capilare, cu excepția faptului că ea are trei straturi principale (în loc de două): (1) *endoteliul* capilar, (2) o *membrana bazală* și (3) un strat de *celule epiteliale* (*podocite*) ce înconjoară suprafața externă a membranei bazale capilare (Figura 27-2). Împreună aceste straturi alcătuiesc bariera de filtrare, iar aceasta, în pofida faptului că este alcătuită din trei straturi, filtrează de câteva sute de ori mai multă apă și solvați decât o membrană capilară obișnuită. Chiar cu această rată înaltă de filtrare, membrana capilară glomerulară previne în filtrarea proteinelor plasmatice.

Rata înaltă de filtrare prin membrana glomerulară se datorează parțial caracteristicilor ei speciale. *Endoteliul* capilar este perforat de mii de orificii mici numite *fenestrații*, similare capilarelor fenestrate aflate în ficat, dar mai mici decât fenestrațiile din ficat. Cu toate că fenestrațiile sunt relativ mari, proteinele celulelor endoteliale sunt bogat dotate, tapetate cu sarcini negative fixe care se opun pasajului proteinelor plasmatice.

Endoteliul se află pe o *membrana bazală*, alcătuită dintr-o rețea fibrilară de colagen și proteoglicani la nivelul căreia există spații largi prin care sunt filtrate cantități mari de apă și solvați. Membrana bazală împiedică în mod eficient filtrarea proteinelor plasmatice, parțial datorită încărcării electrice negative puternice a moleculelor de proteoglicani.

Partea finală a membranei glomerulare este un strat de celule epiteliale care tapetează suprafața externă a glomerulului. Aceste celule nu sunt continue, dar au lungi procese (prelungiri) ca niște piciorușe (podocite), care înconjoară suprafața externă a capilarelor (a se vedea Figura 27-2). Podocitele sunt separate de fante numite slit pores (*pori cu fante*), prin care se scurge filtratul glomerular.

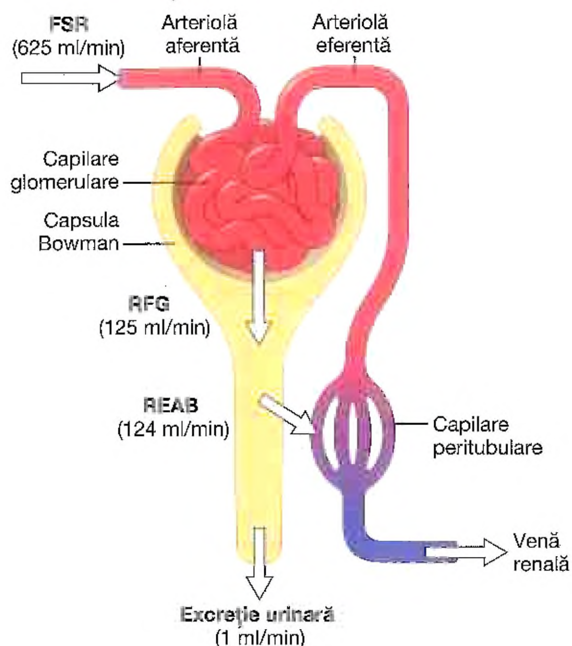


Figura 27-1. Valorile medii ale fluxului sangvin renal total (*FSR*), ratei de filtrare glomerulară (*RFG*), reabsorbției tubulare (*REAB*) și ratei fluxului urinar. FSR este egal cu fluxul sangvin renal x (1 - Hematocrit). Se observă că RFG este în medie 20% din FSR, în timp ce rata fluxului urinar reprezintă mai puțin de 1% din RFG. Așadar, în mod normal, peste 99% din lichidul filtrat este reabsorbit. Fracția de filtrare este RFG/FSR.

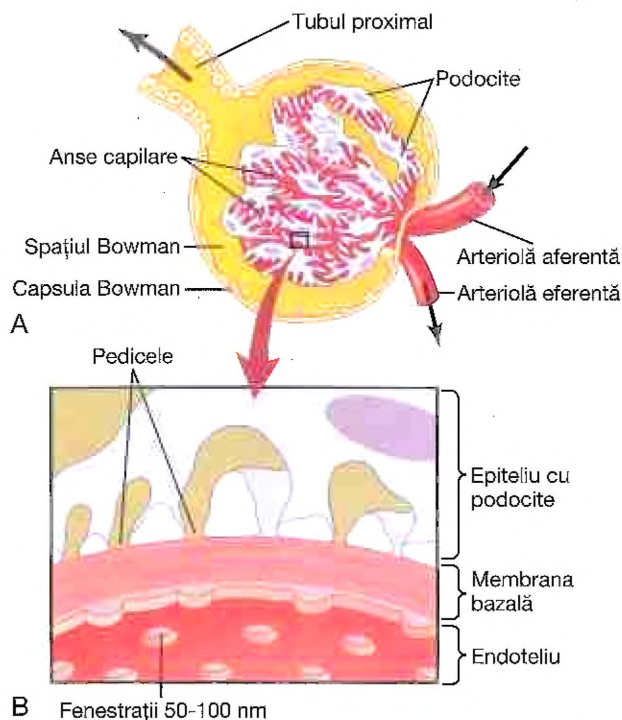


Figura 27-2. A, Structura microscopică a capilarelor glomerulare. **B,** Secțiune transversală prin membrana capilară glomerulară, cu evidențierea componentelor ei principale: endoteliul capilar, membrana bazală și epiteliul (podocitele).

Tabelul 27-1 Gradul de filtrare prin membrana capilară glomerulară al diferitelor substanțe, în funcție de greutatea moleculară

Substanță	Greutate moleculară	Grad de filtrare
Apă	18	1,0
Sodiu	23	1,0
Glucoză	180	1,0
Inulină	5500	1,0
Mioglobină	17.000	0,75
Albumină	69.000	0,005

Celulele epiteliale (podocitele), care au de asemenea sarcini negative, realizează o restricție adițională pentru filtrarea proteinelor plasmatice. Astfel, toate straturile peretelui capilului glomerular realizează o barieră în calea filtrării proteinelor plasmatice.

Gradul de filtrare al solvaților este invers proporțional cu dimensiunea acestora. Membrana capilară glomerulară are grosime mai mare decât alte membrane capilare, însă are un grad de porozitate mai mare, astfel încât rata filtrării la nivelul său este ridicată. În pofida ratei de filtrare înalte, bariera filtrării glomerulare este selectivă în determinarea căror molecule vor filtra pe baza mărimii lor și a sarcinii electrice.

Tabelul 27-1 prezintă efectul greutății moleculare asupra gradului de filtrabilitate al unor molecule diferite. Când filtrabilitatea este 1, înseamnă că substanța este filtrată la fel de liber ca și apa; dacă filtrabilitatea este 0,75, viteza de filtrare a substanței reprezintă numai 75% din viteza de filtrare a apei. Trebuie remarcat faptul că electroliții (de exemplu sodiul) și compușii organici cu moleculă mică (precum glucoza) sunt filtrați liber. Pe măsură ce greutatea moleculară se apropie de cea a albuminei, filtrabilitatea moleculelor respective scade rapid, apropiindu-se de valoarea zero.

La greutate moleculară egală, moleculele mari încărcate negativ sunt filtrate mai greu în comparație cu moleculele cu sarcină electrică pozitivă. Diametrul unei molecule de albumină este de numai 6 nanometri, în timp ce porii membranei glomerulare sunt considerați a fi de circa 8 nanometri (80 angstromi). Albumina nu este însă filtrată, deoarece este încărcată negativ și este respinsă electrostatic de sarcinile electrice negative ale proteoglicanilor din structura peretelui capilarelor glomerulare.

În **Figura 27-3** este reprezentat modul în care încărcătura electrică afectează filtrarea glomerulară a dextranilor cu diferite greutăți moleculare. Dextranii sunt polizaharide și pot fi fabricați atât ca molecule neutre din punct de vedere electric, cât și ca molecule cu sarcină electrică negativă sau pozitivă. Indiferent de greutatea moleculară, moleculele încărcate pozitiv sunt filtrate mult mai ușor decât cele încărcate negativ. În mod similar, la aceeași greutate moleculară, dextranii neutri sunt filtrați mai ușor în

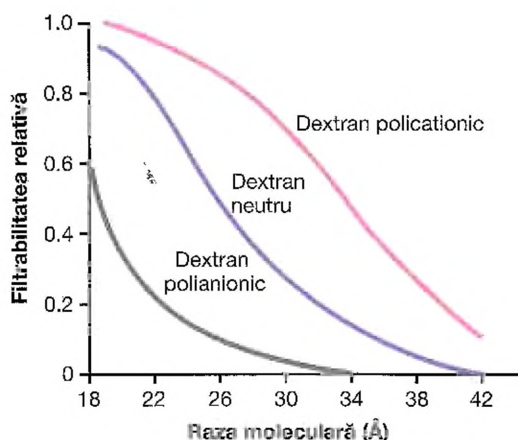


Figura 27-3. Influența dimensiunilor și a sarcinilor electrice nete ale moleculelor de dextran asupra filtrabilității acestor molecule prin membrana glomerulară. Valoarea 1 indică faptul că substanța este filtrată la fel de ușor ca și apa, în timp ce valoarea 0 indică faptul că substanța nu este filtrată deloc. Dextranii sunt polizaharide și pot fi fabricați ca molecule neutre din punct de vedere electric sau ca molecule cu sarcină electrică netă negativă ori pozitivă, precum și cu diferite greutăți moleculare.

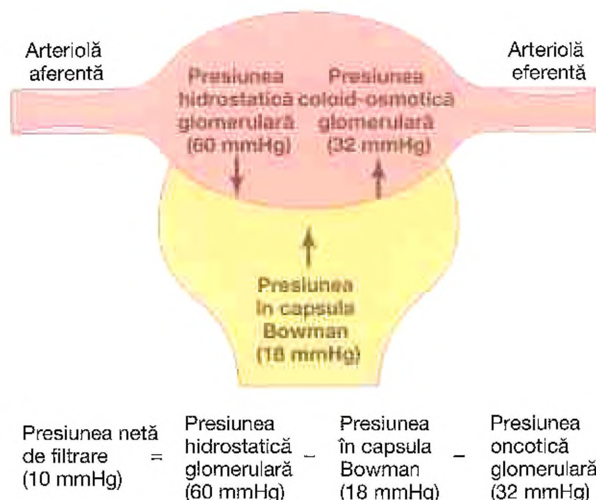


Figura 27-4. Rezumatul forțelor care determină filtrarea glomerulară. Valorile prezentate reprezintă estimări pentru indivizii sănătoși.

comparație cu dextranii încărcați electric negativ. Explicația acestor diferențe între ratele de filtrare constă în faptul că sarcinile electrice negative ale membranei bazale și ale podocitelor se opun trecerii moleculelor mari cu sarcină electrică negativă, inclusiv în cazul proteinelor plasmatice.

În anumite boli renale, sarcinile electrice negative ale membranei bazale sunt pierdute chiar înainte de a exista modificări notabile ale structurii histologice a rinichilor, aceste afecțiuni fiind grupate sub denumirea de *nefropatie cu leziuni minime*. Cauza pierderii sarcinilor electrice negative este încă necunoscută, dar se presupune că reprezintă urmarea unui răspuns imunologic caracterizat printr-o secreție anormală de citokine de către limfocitele T, secreție de citokine ce reduce anionii proteinelor capilarelor glomerulare sau podocitare. Ca urmare a pierderii sarcinilor electrice negative de la nivelul membranelor bazale, anumite molecule proteice cu greutate moleculară mai mică, în special albumina, sunt filtrate și apar în urină, situație cunoscută sub denumirea de *proteinurie* sau *albuminurie*. Nefropatia cu leziuni minime este mai frecventă la copii, dar poate fi întâlnită și la adulți, în special la persoanele cu boli autoimune.

FACTORII DETERMINANȚI AI RFG

RFG este determinată de (1) suma forțelor presiunilor hidrostatice și coloid-osmotice de la nivelul celor două suprafețe ale membranei glomerulare, care reprezintă *presiunea netă de filtrare* și (2) coeficientul de filtrare al membranei glomerulare, K_f. În termeni matematici, RFG este egală cu produsul dintre K_f și presiunea netă de filtrare:

$$RFG = K_f \times \text{Presiunea netă de filtrare}$$

Presiunea netă de filtrare reprezintă suma presiunilor hidrostatice și coloid-osmotice care favorizează filtrarea prin membrana glomerulară sau se opun acestui proces (**Figura 27-4**). Aceste forțe includ (1) presiunea hidrostatică din capilarele glomerulare (presiunea hidrostatică glomerulară, P_G), care favorizează filtrarea; (2) presiunea hidrostatică din interiorul capsulei Bowman (P_B), de la exteriorul capilarelor, care se opune filtrării; (3) presiunea coloid-osmotică exercitată de proteinele plasmatice din interiorul capilarelor glomerulare (π_G), care se opune filtrării; și (4) presiunea coloid-osmotică exercitată de proteinele din capsula Bowman (π_B), care favorizează filtrarea. (În condiții normale, concentrația proteinelor din filtratul glomerular este atât de scăzută, încât presiunea coloid-osmotică a lichidului din capsula Bowman este atât de redusă încât este considerată nulă).

În consecință, RFG poate fi exprimată astfel

$$RFG = K_f \times (P_G - P_B - \pi_G + \pi_B)$$

Cu toate că valorile normale ale factorilor determinanți ai RFG nu au fost măsurate în mod direct la om, acestea au fost măsurate la animale, de exemplu la câine sau la șobolan. Pe baza acestor informații obținute la animale, se consideră că la om valorile normale aproximative ale forțelor care favorizează sau se opun filtrării glomerulare sunt următoarele (a se vedea **Figura 27-4**):

Forțe care favorizează filtrarea (mmHg)	
Presiunea hidrostatică glomerulară	60
Presiunea coloid-osmotică din capsula Bowman	0
Forțe care se opun filtrării (mmHg)	
Presiunea hidrostatică din capsula Bowman	18
Presiunea coloid-osmotică în capilarele glomerulare	32
Presiunea netă de filtrare = 60 - 18 - 32 = +10 mmHg	

Unele dintre aceste valori se modifică semnificativ în diverse stări fiziologice, în timp ce altele variază în principal în timpul stărilor de boală, după cum se va vedea ulterior.

RFG CREȘTE DIRECT PROPORȚIONAL CU CREȘTEREA COEFICIENTULUI DE FILTRARE GLOMERULARĂ

K_f este o măsură a produsului dintre conductivitatea hidraulică și aria suprafeței membranei capilarelor glomerulare. K_f nu poate fi măsurat în mod direct, ci este estimat experimental prin împărțirea ratei de filtrare glomerulară la presiunea netă de filtrare:

$$K_f = RFG \ / \ \text{Presiunea netă de filtrare}$$

Deoarece RFG totală corespunzătoare ambilor rinichi este aproximativ 125 ml/min, iar presiunea netă de filtrare este 10 mmHg, valoarea normală calculată a K_f (coeficientul de filtrare capilară) este de aproximativ 12,5 ml/min/mmHg. Când K_f este exprimat pe 100 g de greutate renală, K_f mediu este 4,2 ml/min/mmHg, o valoare de aproximativ 400 de ori mai mare decât valoarea K_f a celor mai multe sisteme de capilare ale organismului; valoarea medie a K_f în cazul multor alte țesuturi ale corpului este de numai 0,01 ml/min/mmHg la 100 g țesut. Valoarea mare a K_f în cazul capilarelor glomerulare contribuie substanțial la rata înaltă de filtrare de la acest nivel.

Deși creșterea K_f induce creșterea RFG, iar scăderea K_f determină reducerea RFG, probabil că variațiile K_f nu reprezintă un mecanism principal pentru reglarea "day-to-day" (zi de zi, adică pe termen scurt/mediu) a RFG. În anumite afecțiuni însă, K_f se reduce prin scăderea numărului de capilare glomerulare funcționale (astfel încât se reduce suprafața de filtrare), sau prin creșterea grosimii membranei capilare glomerulare și reducerea conductivității hidraulice a acesteia. De exemplu, hipertensiunea arterială cronică necontrolată și diabetul zaharat necontrolat reduc treptat K_f din cauza creșterii grosimii membranei bazale a capilarelor glomerulare și/sau prin lezarea capilarelor atât de sever încât există o pierdere a funcției filtrante capilare.

CREȘTEREA PRESIUNII HIDROSTATICE ÎN CAPSULA BOWMAN DETERMINĂ REDUCEREA RFG

Măsurătorile directe, efectuate experimental la animale de laborator cu ajutorul unor micropipete în diferite segmente ale tubului proximal, au sugerat că o valoare rezonabilă estimată a presiunii hidrostatice în capsula Bowman la om este în condiții normale de aproximativ 18 mmHg. Creșterea acestei presiuni determină scăderea RFG, în timp ce reducerea ei conduce la creșterea RFG. Totuși, variațiile presiunii hidrostatice din capsula Bowman nu reprezintă în mod normal un mecanism principal de reglare a RFG.

În anumite afecțiuni asociate cu obstrucția tractului urinar, presiunea din capsula Bowman poate crește marcat,

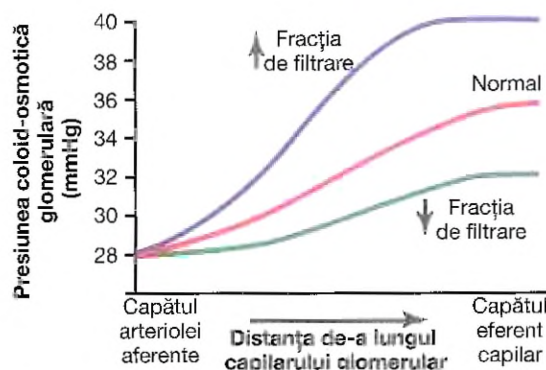


Figura 27-5. Creșterea presiunii coloid-osmotice a plasmei care curge prin capilarele glomerulare. În mod normal, aproximativ 1/5 din lichidul din capilarele glomerulare este filtrată în capsula Bowman, astfel încât crește concentrația proteinelor plasmatice care nu sunt filtrate. Creșterile fracției de filtrare (rata de filtrare glomerulară/fluxul plasmatic renal) accelerează rata de creștere a presiunii coloid-osmotice plasmatice de-a lungul capilarului glomerular; scăderea fracției de filtrare are efect opus.

determinând scăderea importantă a RFG. De exemplu, precipitarea calciului sau a acidului uric poate conduce la formarea de calculi care rămân inclavați în tractul urinar, frecvent la nivelul ureterului, producând obstruarea tractului urinar și consecutiv creșterea presiunii în capsula Bowman. Această situație scade RFG, iar în final, dacă obstacolul nu este îndepărtat, poate produce *hidronefroză* (distensia și dilatarea calicelor și a pelvisului renal) și poate leza sau chiar distruge rinichiul.

CREȘTEREA PRESIUNII COLOID-OSMOTICE ÎN CAPILARELE GLOMERULARE DETERMINĂ SCĂDEREA RFG

Pe măsură ce sângele trece din arteriola aferentă prin capilarele glomerulare în arteriolele eferente, concentrația proteinelor plasmatice crește cu aproximativ 20% (**Figura 27-5**). Aceasta se datorează faptului că aproximativ o cincime din lichidul din capilare este filtrat în capsula Bowman, astfel încât crește concentrația proteinelor plasmatice care nu sunt filtrate. Presupunând că valoarea normală a presiunii coloid-osmotice a plasmei la pătrunderea în capilarele glomerulare este de 28 mmHg, la părăsirea acestora presiunea devine 36 mmHg. Ca urmare, presiunea coloid-osmotică medie exercitată de proteinele plasmatice din capilarele glomerulare este intermediară între 28 și 36 mmHg, sau în medie de aproximativ 32 mmHg.

Așadar, cei doi factori care influențează presiunea coloid-osmotică din capilarele glomerulare sunt (1) presiunea coloid-osmotică a plasmei arteriale și (2) fracția plasmatică filtrată la nivel glomerular (fracția de filtrare). Creșterea presiunii coloid-osmotice a plasmei arteriale determină creșterea presiunii coloid-osmotice capilare glomerulare, cu scăderea consecutivă a RFG.

Creșterea fracției de filtrare conduce de asemenea la creșterea concentrației proteinelor plasmatice și crește presiunea coloid-osmotică în capilarele glomerulare (a se vedea **Figura 27-5**). Deoarece fracția de filtrare este definită ca RFG/fluxul plasmatic renal, ea poate fi crescută fie prin creșterea RFG, fie prin reducerea fluxului plasmatic renal. De exemplu, scăderea fluxului plasmatic renal fără modificarea concomitentă inițială a RFG ar tinde să crească fracția de filtrare, cu creșterea consecutivă a presiunii coloid-osmotice în capilarele glomerulare și scăderea în final a RFG. Din acest motiv, variațiile fluxului sangvin renal pot influența RFG independent de variațiile presiunii hidrostatice glomerulare.

Pe măsură ce fluxul sangvin renal crește, este filtrată inițial o proporție mai mică din plasmă, astfel încât presiunea coloid-osmotică în capilarele glomerulare crește mai lent, iar ca efect RFG scade mai puțin. *În consecință, chiar dacă presiunea hidrostatică glomerulară rămâne constantă, creșterea fluxului sangvin la nivelul glomerulilor determină creșterea RFG, iar scăderea fluxului sangvin glomerular determină reducerea RFG.*

CREȘTEREA PRESIUNII HIDROSTATICE GLOMERULARE DETERMINĂ CREȘTEREA RFG

Valoarea presiunii hidrostatice glomerulare a fost estimată ca fiind în condiții normale de aproximativ 60 mmHg. Variațiile presiunii hidrostatice glomerulare reprezintă principalul mecanism de reglare a RFG în condiții fiziologice. Creșterile presiunii hidrostatice glomerulare determină creșterea RFG, în timp ce scăderile acestei presiuni se însoțesc de reducerea RFG.

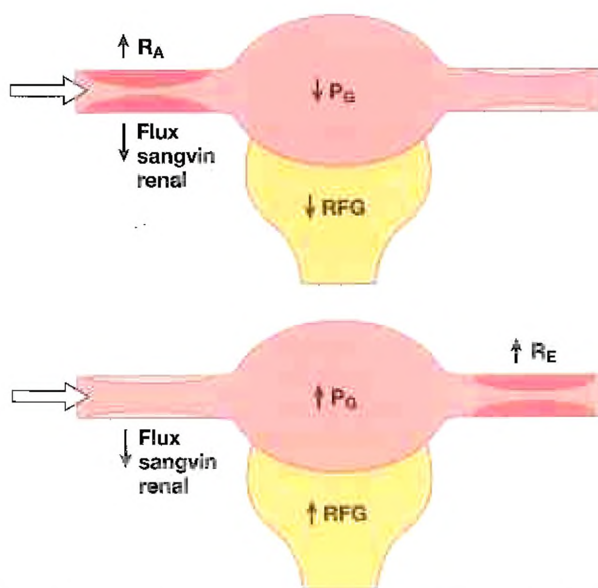


Figura 27-6. Efectul creșterii rezistenței la nivelul arteriolelor aferente (R_A, sus) sau a rezistenței la nivelul arteriolelor eferente (R_E, jos) asupra fluxului sangvin renal, presiunii hidrostatice glomerulare (P_G) și ratei de filtrare glomerulară (RFG).

Presiunea hidrostatică glomerulară este determinată de trei variabile, iar fiecare dintre acestea este controlată de mecanismele fiziologice de reglare: (1) *presiunea arterială*, (2) *rezistența la nivelul arteriolei renale aferente* și (3) *rezistența la nivelul arteriolei renale eferente.*

Creșterea presiunii arteriale tinde să crească presiunea hidrostatică glomerulară, iar astfel să crească RFG. (După cum se va vedea ulterior, acest efect este însă atenuat prin mecanismele de autoreglare, care mențin presiunea glomerulară relativ constantă, în pofida variațiilor presiunii sanguine).

Creșterea rezistenței la nivelul arteriolelor aferente determină scăderea presiunii hidrostatice glomerulare și astfel reducerea RFG (**Figura 27-6**). În mod contrar, dilatația arteriolelor aferente conduce la creșterea atât a presiunii hidrostatice glomerulare cât și a RFG.

Constricția arteriolelor eferente determină creșterea rezistenței la fluxul care iese la nivelul capilarelor glomerulare. Acest mecanism crește presiunea hidrostatică glomerulară, iar atât timp cât creșterea rezistenței în arteriolele eferente nu reduce fluxul sangvin renal prea mult, RFG crește ușor (a se vedea **Figura 27-6**). Totuși, deoarece constricția arteriolelor eferente reduce și fluxul sangvin renal, fracția de filtrare și presiunea coloid-osmotică glomerulară cresc pe măsură ce rezistența arteriolelor eferente crește. Ca urmare, atunci când constricția arteriolelor eferente este puternică (astfel încât rezistența la acest nivel crește de peste trei ori), creșterea presiunii coloid-osmotice depășește în capilarele

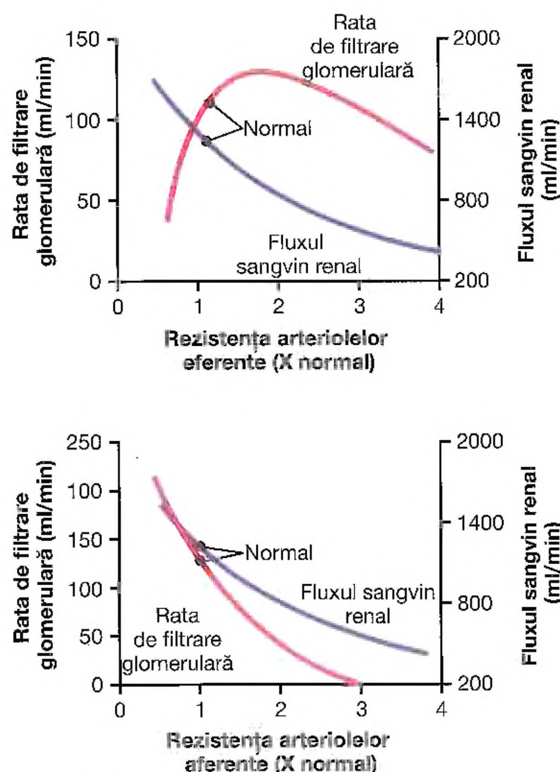


Figura 27-7. Consecințele variațiilor rezistenței la nivelul arteriolelor aferente sau la nivelul arteriolelor eferente asupra ratei de filtrare glomerulară și asupra fluxului sangvin renal.

Tabelul 27-2 Factori care determină scăderea ratei de filtrare glomerulară (RFG)

Determinanți fizici*	Cauze fiziologice/ fiziopatologice
$\downarrow K_f \rightarrow \downarrow GFR$	Afecțiuni renale, diabet zaharat, hipertensiune arterială
$\uparrow P_B \rightarrow \downarrow GFR$	Obstrucție de tract urinar (ex. calculi urinari)
$\uparrow \pi_G \rightarrow \downarrow GFR$	↓ Fluxului sangvin renal, creșterea proteinelor plasmatice
$\downarrow P_G \rightarrow \downarrow GFR$ $\downarrow A_P \rightarrow \downarrow P_G$	↓ Presiunii arteriale (are numai efect redus, datorită autoreglării)
$\downarrow R_E \rightarrow \downarrow PG$	↓ Angiotensinei II (medicamente care blochează formarea angiotensinei II)
$\uparrow R_A \rightarrow \downarrow PG$	↑ Activității simpatice, hormoni vasoconstrictori (ex. norepinefrină, endotelină)

*Variațiile în sens opus ale factorilor determinanți conduc de obicei la creșterea RFG.

A_P, presiunea arterială sistemică; RFG, rata de filtrare glomerulară; K_f, coeficientul de filtrare glomerulară; P_B, presiunea hidrostatică din capsula Bowman; π_G, presiunea coloid-osmotică din capilarele glomerulare; P_G, presiunea hidrostatică din capilarele glomerulare; R_A, rezistența la nivelul arteriolelor aferente; R_E, rezistența la nivelul arteriolelor eferente.

glomerulare creșterea presiunii hidrostatice produsă de constricția arteriolei eferente. În această situație, *forța netă* de filtrare scade, provocând reducerea consecutivă a RFG.

Așadar, constricția arteriolelor eferente are un efect bifazic asupra RFG (**Figura 27-7**). La niveluri moderate ale constricției se produce creșterea ușoară a RFG, însă în cazul constricției puternice se produce scăderea RFG. Cauza principală a scăderii în final a RFG este următoarea: pe măsură ce constricția arteriolelor eferente devine foarte puternică și totodată concentrația proteinelor plasmatice crește, se produce creșterea rapidă, neliniară, a presiunii coloid-osmotice prin efect Donnan; cu cât concentrația proteinelor este mai ridicată, cu atât mai rapid crește presiunea coloid-osmotică, datorită interacțiunii asociate a ionilor legați de proteinele plasmatice, care exercită de asemenea efect osmotic, după cum s-a discutat în Cap. 16.

Pentru a rezuma, constricția arteriolelor aferente determină scăderea RFG. Efectul constricției arteriolelor eferente depinde însă de gradul de constricție; constricția moderată a arteriolelor eferente determină creșterea RFG, dar constricția puternică (creșterea rezistenței de peste trei ori) tinde să reducă RFG.

Tabelul 27-2 rezumă factorii care pot determina scăderea RFG.

FLUXUL SANGVIN RENAL

La un bărbat adult cu greutate de 70 kg, fluxul sangvin renal corespunzător ambilor rinichi este de aproximativ 1100 ml/min, sau aproximativ 22% din debitul cardiac.

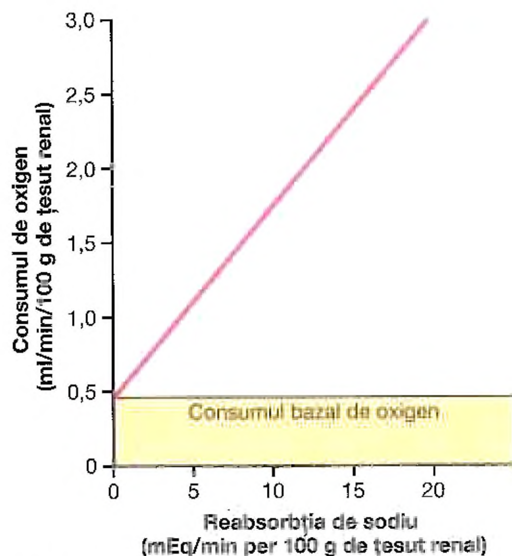


Figura 27-8. Relația între consumul de oxigen și reabsorbția sodiului, în cazul rinichiului de câine. (*Din Kramer K, Deetjen P: Relation of renal oxygen consumption to blood supply and glomerular filtration during variations of blood pressure. Pflugers Arch Physiol 271:782, 1960.*)

Ținând cont de faptul că masa celor doi rinichi reprezintă numai 0,4% din greutatea corporală totală, se observă că aceștia primesc o cantitate extrem de mare de sânge în comparație cu alte organe.

Ca și în cazul altor țesuturi, fluxul sangvin asigură aportul nutritiv al rinichilor și îndepărtează produșii finali de metabolism. Fluxul sangvin renal este însă mult mai mare decât fluxul sangvin necesar pentru acoperirea acestor necesități. Rolul fluxului sangvin renal crescut este de a asigura filtrarea unor cantități de plasmă suficient de mari, necesare pentru reglarea cu precizie a volumelor compartimentelor lichidiene și a concentrațiilor solvaților. După cum era de așteptat, mecanismele care reglează fluxul sangvin renal sunt strâns asociate cu cele care controlează RFG și funcțiile excretorii ale rinichilor.

FLUXUL SANGVIN RENAL ȘI CONSUMUL DE OXIGEN

Dacă se ține cont de greutatea lor, rinichii consumă în mod normal de două ori mai mult oxigen decât creierul, însă au fluxul sangvin renal de aproape șapte ori mai mare decât fluxul sangvin cerebral. Astfel, oxigenul furnizat rinichilor depășește cu mult necesitățile metabolice ale acestora, iar gradul de extracție arterio-venoasă a oxigenului este relativ scăzut în comparație cu majoritatea celorlalte țesuturi.

O mare parte din oxigenul consumat de rinichi este utilizată rata înaltă a reabsorbției active de sodiu la nivelul tubulilor renali. Dacă fluxul sangvin renal și RFG sunt reduse, astfel încât este filtrată o cantitate mai redusă de sodiu, atunci și cantitatea de sodiu reabsorbită este mai mică și în consecință este consumat mai puțin oxigen. Ca urmare, consumul renal de oxigen variază direct proporțional cu

Tabelul 27-3 Presiunile și rezistențele vasculare aproximative corespunzătoare circulației unui rinichi normal.

Tipul de vas	Presiunea în vas (mmHg) Capăt proximal	Capăt distal	Procent din rezistența vasculară renală totală
Artera renală	100	100	≈0
Artere interlobare, arcuate și interlobulare	≈100	85	≈16
Arteriola aferentă	85	60	≈26
Capilare glomerulare	60	59	≈1
Arteriola eferentă	59	18	≈43
Capilare peritubulare	18	8	≈10
Vene interlobare, interlobulare și arcuate	8	4	≈4
Vena renală	4	≈4	≈0

reabsorbția tubulară de sodiu, care la rândul ei este strâns dependentă de RFG și de rata filtrării sodiului (**Figura 27-8**). Dacă filtrarea glomerulară încetează complet, și reabsorbția renală de sodiu încetează, iar consumul de oxigen scade la aproximativ un sfert din valoarea normală. Acest consum rezidual de oxigen reflectă necesitățile metabolice bazale ale celulelor renale.

FACTORII DETERMINANȚI AI FLUXULUI SANGVIN RENAL

Fluxul sangvin renal (FSR) este determinat de gradientul de presiune de la nivelul vaselor renale (diferența dintre presiunile hidrostatice de la nivelul arterei renale și venei renale), împărțit la rezistența totală a vaselor renale:

FSR = (Presiunea la nivelul arterei renale - Presiunea la nivelul venei renale) / Rezistența vasculară renală totală

Presiunea în artera renală este aproximativ egală cu presiunea arterială sistemică, iar presiunea medie în vena renală este de aproximativ 3-4 mmHg. Ca și în cazul altor paturi vasculare, rezistența vasculară renală totală este determinată de suma rezistențelor segmentelor vasculare individuale, care includ arterele, arteriolele, capilarele și venele (**Tabelul 27-3**).

Numai trei segmente principale ale circulației renale sunt responsabile pentru cea mai mare parte a rezistenței vasculare renale: arterele interlobulare, arteriolele aferente și arteriolele eferente. Rezistența acestor vase este controlată de sistemul nervos simpatic, de diverși hormoni și de mecanisme renale pentru control local intern, după cum se va vedea ulterior. O creștere a rezistenței oricăruia dintre segmentele vascularizației renale tinde să reducă fluxul sangvin renal, în timp ce o scădere a rezistenței vasculare conduce la creșterea fluxului sangvin renal, dacă presiunile din artera și vena renală rămân constante.

Tabelul 27-4 Hormoni și autacoizi care influențează RFG

Hormon sau autacoid	Efect asupra RFG
Norepinefrină	↓
Epinefrină	↓
Endotelină	↓
Angiotensină II	↔ (împiedică ↓)
Oxidul nitric produs de endoteliu	↑
Prostaglandine	↑

Cu toate că variațiile presiunii arteriale au o oarecare influență asupra fluxului sangvin renal, rinichii dețin mecanisme eficiente pentru menținerea la un nivel constant a fluxului sangvin renal și a RFG, atunci când presiunea arterială variază între 80 și 170 mmHg; procesul poartă denumirea de *autoreglare*. Această capacitate de autoreglare are la bază mecanisme renale intrinseci, după cum este discutat ulterior în acest capitol.

FLUXUL SANGVIN PRIN VASELE DREPTE DIN MEDULARA RENALĂ ESTE FOARTE SCĂZUT COMPARATIV CU FLUXUL SANGVIN DIN CORTICALA RENALĂ

Regiunea externă a rinichilor, corticala renală, primește cea mai mare parte a fluxului sangvin renal. Fluxul sangvin în medulara renală reprezintă numai 1-2% din fluxul sangvin renal total. Fluxul sangvin în regiunea medulară este asigurat printr-o porțiune specializată a sistemului de capilare peritubulare, cunoscută sub denumirea de *vasele drepte (vasa recta)*. Aceste vase coboară în zona medulară având traiect paralel cu ansele Henle, iar apoi se reîntorc în cortex alături de ansele Henle înainte de a drena în sistemul venos. După cum se va discuta în Capitolul 29, vasele drepte joacă un rol important în capacitatea rinichilor de a forma urina concentrată.

CONTROLUL FIZIOLOGIC AL FILTRĂRII GLOMERULARE ȘI AL FLUXULUI SANGVIN RENAL

Dintre factorii determinanți ai RFG, cei care au cea mai mare variabilitate și sunt supuși controlului fiziologic sunt presiunea hidrostatică glomerulară și presiunea coloid-osmotică din capilarele glomerulare. La rândul lor, acești factori sunt influențați de sistemul nervos simpatic, de hormoni și autacoizi (substanțe vasoactive care sunt eliberate la nivel renal și au acțiune locală), precum și de alte mecanisme renale intrinseci de control prin feedback.

ACTIVAREA PUTERNICĂ A SISTEMULUI NERVOS SIMPATIC DETERMINĂ SCĂDEREA RFG

Toate vasele sangvine renale, inclusiv arteriolele aferente și eferente, sunt bogat inervate de fibre nervoase simpatice. Stimularea puternică a nervilor simpatici renali determină constricția arteriolelor renale și scăderea fluxului sangvin renal și a RFG. Stimularea simpatică ușoară sau moderată are efecte minime asupra fluxului sangvin renal și a RFG. De exemplu, activarea în mod reflex a sistemului nervos simpatic, secundară scăderii moderate a presiunii sanguine la nivelul baroreceptorilor din sinusul carotidian sau la nivelul receptorilor cardio-pulmonari, are efect minim asupra fluxului sangvin renal și asupra RFG. Totuși, după cum se arată în Capitolul 28, chiar și o creștere ușoară a activității simpatice la nivel renal poate determina scăderea excreției de sodiu și apă prin creșterea reabsorbției tubulare renale.

Inervația simpatică renală pare a deține un rol important în reducerea RFG în timpul tulburărilor acute și grave care durează de la câteva minute până la câteva ore, precum cele determinate de reacția de apărare, ischemia cerebrală sau de hemoragia severă. La un individ sănătos aflat în repaus, influența tonusului simpatic asupra fluxului sangvin renal este neglijabilă.

CONTROLUL CIRCULAȚIEI RENALE DE CĂTRE HORMONI ȘI AUTACOIZI

Există câțiva hormoni și autacoizi care influențează RFG și fluxul sangvin renal, aceștia fiind trecuți în revistă în **Tabelul 27-4**.

Norepinefrina, epinefrina și endotelina determină constricția vaselor sangvine renale și scăderea RFG. Hormonii care determină constricția arteriolelor aferente și eferente, producând scăderea RFG și a fluxului sangvin renal, includ *norepinefrina* și *epinefrina* eliberate de medulosuprarenală. În general, nivelurile sangvine ale acestor hormoni variază în paralel cu activitatea sistemului nervos simpatic; așadar, norepinefrina și epinefrina au influențe minime asupra hemodinamicii renale, cu excepția condițiilor extreme, precum hemoragia severă.

Altă substanță vasoconstrictoare, *endotelina*, este un peptid care poate fi eliberat din celulele endoteliale vasculare lezate atât ale rinichilor cât și ale altor țesuturi. Rolul fiziologic al acestui autacoid nu este complet elucidat. Se presupune însă că endotelina contribuie la hemostază (minimalizând pierderile sangvine) atunci când un vas sangvin este secționat, situație în care este lezat endoteliul și este eliberat acest agent vasoconstrictor puternic. De asemenea, nivelurile plasmatice ale endotelinei cresc în anumite stări patologice asociate cu leziuni vasculare, de exemplu în toxemia de sarcină, în insuficiența renală acută și în uremia cronică, și contribuie la vasoconstricția renală și la reducerea RFG în unele dintre aceste stări fiziopatologice.

Angiotensina II determină preferențial constricția arteriolelor eferente în stările fiziologice. Un vasoconstrictor renal puternic, *angiotensina II*, este considerat atât hormon circulant, cât și autacoid produs local, deoarece este format atât de rinichi cât și în circulația sistemică. Receptorii pentru angiotensina II sunt prezenți la nivelul tuturor vaselor de sânge renale. Totuși, vasele sangvine preglomerulare, în special arteriolele aferente, par însă a fi relativ protejate de constricția indusă de angiotensina II în majoritatea stărilor fiziologice asociate cu activarea sistemului renină-angiotensină, precum în cazul dietelor hiposodate sau în cazul scăderii presiunii de perfuzie la nivel renal secundară stenozei de arteră renală. Această protecție se datorează eliberării de substanțe vasodilatatoare, în special *oxid nitric* și *prostaglandine*, care contracarează efectele vasoconstrictoare ale angiotensinei II la nivelul acestor vase sangvine.

Arteriolele eferente însă prezintă o sensibilitate foarte crescută la angiotensina II. Deoarece angiotensina II produce preferențial constricția arteriolelor eferente în majoritatea stărilor fiziologice, creșterea nivelurilor de angiotensină II determină creșterea presiunii hidrostatice glomerulare, ceea ce totodată scade fluxul sangvin renal. Trebuie reținut faptul că formarea de angiotensină II se intensifică de obicei în stările asociate cu scăderea presiunii arteriale sau cu depleția de volum, ambele modificări determinând scăderea RFG. În aceste circumstanțe, nivelul crescut de angiotensină II, prin constricția arteriolelor eferente, contribuie la *prevenirea* scăderii presiunii hidrostatice glomerulare și a RFG; totodată, scăderea fluxului sangvin renal secundară constricției arteriolelor eferente contribuie la reducerea fluxului sangvin prin capilarele peritubulare, cu creșterea consecutivă a reabsorbției de sodiu și apă, după cum se va discuta în Cap. 28.

Astfel, creșterea nivelurilor de angiotensină II, atunci când dieta este hiposodată sau când există depleție de volum, contribuie la menținerea RFG și a excreției normale a cataboliților precum ureea și creatinina, a căror excreție este dependentă de filtrarea glomerulară; totodată, constricția arteriolelor eferente indusă de angiotensina II determină creșterea reabsorbției tubulare a sodiului și apei, ceea ce contribuie la restabilirea volumului sangvin și a presiunii arteriale. Acest efect al angiotensinei II la „autoreglarea" RFG va fi discutat mai detaliat în secțiunile următoare.

Oxidul nitric produs de endoteliu determină reducerea rezistenței vasculare renale și creșterea RFG. *Oxidul nitric*, un autacoid *eliberat* în întregul organism *de endoteliul vascular*, reduce rezistența vasculară renală. Se pare că pentru menținerea vasodilatației renale este necesar un nivel bazal al producției de oxid nitric. Acest nivel permite rinichilor să excrete cantități normale de sodiu și apă. Din acest motiv, administrarea de medicamente care inhibă formarea oxidului nitric determină creșterea rezistenței vasculare renale și scăderea RFG și a excreției urinare de sodiu, provocând în final instalarea hipertensiunii arteriale. La anumiți pacienți cu hipertensiune arterială sau la pacienții cu ateroscleroză, lezarea endoteliului vascular cu alterarea

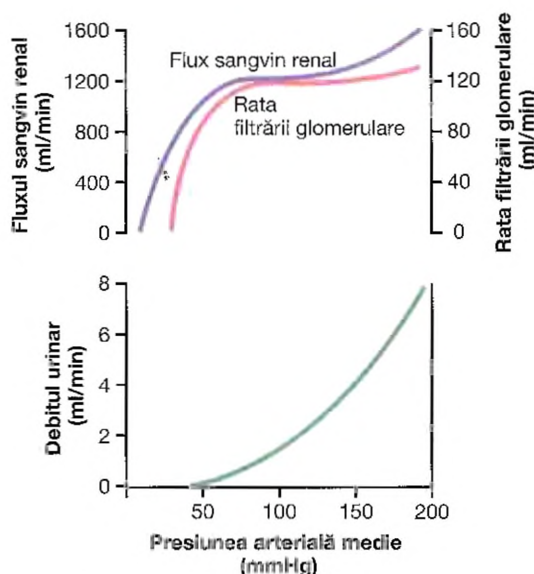


Figura 27-9. În timpul variațiilor presiunii arteriale se realizează autoreglarea fluxului sangvin renal și a ratei de filtrare glomerulară, însă autoreglarea debitului urinar nu este prezentă.

producerii de oxid nitric poate contribui la creșterea vasoconstricției renale și a presiunii sanguine.

Prostaglandinele și bradikinina determină scăderea rezistenței vasculare renale și tind să crească RFG. Hormonii și autacoizii care produc vasodilatație și determină creșterea fluxului sangvin renal și a RFG includ prostaglandinele (PGE_2 și PGI_2) și bradikinina. Aceste substanțe sunt prezentate în Capitolul 17. Cu toate că în condiții normale aceste substanțe vasodilatatoare nu par a avea un rol major în reglarea fluxului sangvin renal și a RFG, ele pot atenua efectele vasoconstrictoare renale ale nervilor simpatici sau ale angiotensinei II, în special constricția arteriolelor aferente.

Prin contracararea vasoconstricției arteriolelor aferente, prostaglandinele contribuie la prevenirea scăderii excesive a RFG și a fluxului sangvin renal. În situații de stres, de exemplu în cazul hipovolemiei sau după intervenții chirurgicale, administrarea de agenți antiinflamatori nesteroidieni, precum aspirina, care inhibă sinteza prostaglandinelor, conduce la scăderea semnificativă a RFG.

AUTOREGLAREA RFG ȘI A FLUXULUI SANGVIN RENAL

Mecanismele renale intrinseci de feedback mențin în mod normal fluxul sangvin renal și RFG la valori relativ constante, în pofida variațiilor marcate ale presiunii arteriale sistemice. Aceste mecanisme rămân funcționale și atunci când rinichii sunt îndepărtați din organism și sunt perfuzați cu sânge, fiind astfel independente de influențele sistemice. Menținerea relativ constantă a RFG și a fluxului sangvin renal este denumită *autoreglare* (**Figura** 27-9).

În majoritatea celorlalte țesuturi, funcția principală a autoreglării fluxului sangvin constă în menținerea aportului adecvat de oxigen și substanțe nutritive și îndepărtarea produșilor finali de metabolism, în pofida variațiilor presiunii arteriale. Fluxul sangvin renal este mult mai mare decât ar fi necesar pentru acoperirea cerințelor nutritive ale rinichilor. Funcția principală a autoreglării la nivel renal constă în menținerea relativ constantă a RFG și realizarea controlului precis al excreției renale de apă și solvați.

Cu toate că presiunea arterială sistemică variază considerabil în timpul activităților obișnuite ale unui individ, mecanismele de autoreglare mențin în mod normal o RFG constantă. De exemplu, scăderea presiunii arteriale până la 70-75 mmHg, sau creșterea până la valori de 160-180 mmHg, modifică RFG cu mai puțin de 10%. În general, autoreglarea fluxului sangvin renal se realizează în paralel cu RFG, însă în anumite condiții reglarea RFG este mai eficientă.

IMPORTANȚA AUTOREGLĂRII RFG PENTRU PREVENIREA VARIAȚIILOR EXTREME ALE EXCREȚIEI RENALE

Deși mecanismele renale de autoreglare nu sunt perfecte, ele previn variațiile importante ale RFG și ale excreției renale de apă și solvați, care s-ar înregistra odată cu variațiile presiunii arteriale sistemice. Se poate înțelege importanța cantitativă a autoreglării având în vedere valorile relative ale filtrării glomerulare, ale reabsorbției tubulare, ale excreției renale și variațiilor excreției renale care s-ar produce în lipsa mecanismelor de autoreglare.

În mod normal, valoarea RFG este de aproximativ 180 l/zi, iar valoarea reabsorbției tubulare este de 178,5 l/zi, astfel încât numai un volum de 1,5 litri de lichid este excretat zilnic în urină. În absența autoreglării, creșterea relativ mică a presiunii arteriale (de la 100 la 125 mmHg) ar induce creșterea similară cu 25% a RFG (de la 180 la 225 l/zi). Dacă reabsorbția tubulară ar rămâne constantă la valoarea de 178,5 l/zi, debitul urinar ar crește la 46,5 l/zi (diferența dintre RFG și reabsorbția tubulară) - o creștere a debitului urinar de peste 30 de ori. Deoarece volumul plasmatic este de numai 3 litri, o astfel de modificare ar conduce rapid la depleție volemică.

Însă în realitate, o astfel de variație a presiunii arteriale are un efect mult mai redus asupra debitului urinar, din două motive: (1) autoreglarea renală previne variațiile importante ale RFG, care s-ar produce în absența ei și (2) la nivelul tubulilor renali există mecanisme adaptative adiționale, care permit creșterea ratei reabsorbției atunci când crește RFG, fenomen denumit *echilibru glomerulo-tubular* (despre care se va discuta în Capitolul 28). Chiar dacă aceste mecanisme speciale de control sunt active, variațiile presiunii arteriale sistemice au totuși efecte semnificative asupra excreției renale de apă și sodiu; fenomenul este denumit *diureză de presiune* sau *natriureză de presiune* și este crucial pentru reglarea volumelor compartimentelor lichidiene și a presiunii arteriale sistemice, după cum este discutat în Cap. 19 și 30.

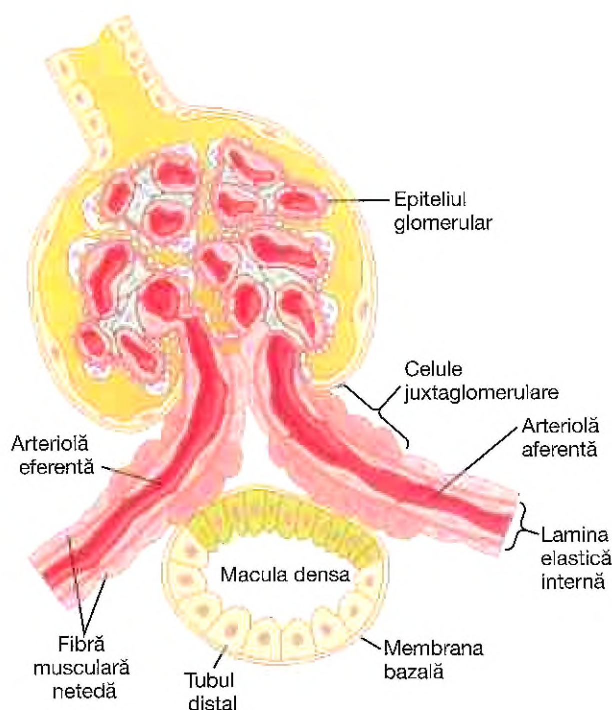


Figura 27-10. Structura aparatului juxtaglomerular, observându-se rolul posibil de feedback al acestuia în controlul funcţionării nefronului.

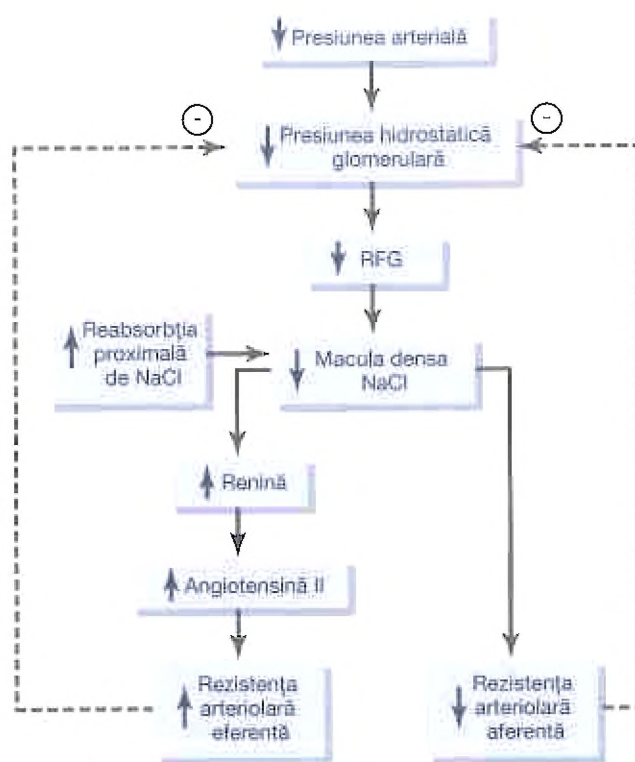


Figura 27-11. Mecanismul de feedback de la nivelul maculei densa pentru autoreglarea presiunii hidrostatice glomerulare şi a ratei de filtrare glomerulară (RFG) în timpul scăderii presiunii la nivelul arterei renale.

MECANISMUL DE FEEDBACK TUBULO-GLOMERULAR ŞI AUTOREGLAREA RFG

Pentru îndeplinirea funcţiei de autoreglare, rinichii dispun de un mecanism special de feedback care realizează legătura între modificările concentraţiei clorurii de sodiu la nivelul maculei densa cu controlul rezistenţei arteriolare renale şi autoreglarea RFG. Acest mecanism de feedback contribuie la menţinerea unei eliminări relativ constante a clorurii de sodiu la nivelul tubului distal şi astfel previne fluctuaţiile eronate în excreţia renală care s-ar putea produce. În numeroase situaţii, acest mecanism de feedback realizează autoreglarea în paralel a fluxului sangvin renal şi a RFG. Totuşi, deoarece acest mecanism acţionează în mod specific în direcţia stabilizării eliminării clorurii de sodiu la nivelul tubului distal, există situaţii în care autoreglarea RFG se realizează pe seama variaţiilor fluxului sangvin renal, după cum se va vedea ulterior. În alte situaţii acest mecanism poate determina modificări ale RFG ca răspuns la modificări primare ale reabsorbţiei tubulare renale de clorură de sodiu.

Mecanismul de feedback tubulo-glomerular are două componente care acţionează împreună pentru a realiza controlul RFG: (1) un mecanism de feedback la nivelul arteriolei aferente şi (2) un mecanism de feedback la nivelul arteriolei eferente. Aceste mecanisme de feedback depind de structura anatomică specială a *complexului juxtaglomerular* (**Figura 27-10**).

Complexul juxtaglomerular este reprezentat de *celulele maculei densa*, localizate în segmentul iniţial al tubului distal, precum şi de *celulele juxtaglomerulare*, care sunt situate la nivelul pereţilor arteriolelor aferentă şi eferentă. Macula densa reprezintă un grup specializat de celule epiteliale din tubulii distali, care sunt localizate în proximitatea arteriolelor aferentă şi eferentă. Celulele maculei densa conţin aparatul Golgi, un organit celular cu rol secretor, care este orientat către arteriole, ceea ce sugerează că aceste celule secretă o substanţă la nivelul arteriolelor.

Scăderea concentraţiei clorurii de sodiu la nivelul maculei densa conduce la dilataţia arteriolelor aferente şi la creşterea eliberării de renină. Celulele maculei densa sesizează variaţii ale volumului de lichid de la nivelul tubului distal, prin intermediul unor semnale care nu sunt complet înţelese. Studiile experimentale sugerează că reducerea RFG încetineşte fluxul lichidian în ansa Henle, determinând creşterea procentului reabsorbţiei ionilor de sodiu şi clor eliminaţi la nivelul braţului ascendent al ansei, cu scăderea consecutivă a concentraţiei clorurii de sodiu la nivelul celulelor maculei densa. Această scădere a concentraţiei de NaCl iniţiază un semnal de la macula densa care are două efecte (**Figura 27-11**): (1) scade rezistenţa la fluxul sangvin în arteriolele aferente, ceea ce creşte presiunea hidrostatică glomerulară şi contribuie la revenirea RFG către normal şi (2) amplifică eliberarea de renină din celulele juxtaglomerulare ale arteriolelor aferentă şi eferentă, care reprezintă cele mai importante depozite de renină. Renina funcţionează ca o enzimă care amplifică formarea de angiotensină I, care ulterior este transformată în angiotensină II. În final, angiotensina II produce constricţia arteriolelor eferente, cu creşterea consecutivă a presiunii hidrostatice glomerulare şi revenirea la normal a RFG.

Aceste două componente ale mecanismului de feedback tubulo-glomerular, acționând împreună la nivelul aparatului juxtaglomerular, furnizează semnale de feedback ambelor arteriole, aferente și eferente, pentru autoreglarea eficientă a RFG atunci când se produc variații ale presiunii arteriale sistemice. Când ambele mecanisme acționează împreună, RFG se modifică numai cu câteva puncte procentuale, chiar și în cazul variațiilor mari ale presiunii arteriale produse între limitele de 75 și 160 mmHg.

În timpul perioadelor de hipoperfuzie renală, blocarea formării de angiotensină II accentuează scăderea RFG. După cum s-a discutat anterior, constricția preferențială a arteriolelor eferente realizată de angiotensina II contribuie la prevenirea reducerii importante a presiunii hidrostatice glomerulare și a RFG atunci când perfuzia renală scade sub valoarea normală. Administrarea unor medicamente care blochează formarea angiotensinei II (inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei) sau care blochează acțiunea angiotensinei II (antagoniștii receptorilor angiotensinei II), poate conduce la scăderea mai accentuată a RFG decât în mod obișnuit atunci când presiunea arterială scade sub valoarea normală. Din acest motiv, una dintre complicațiile importante ale utilizării acestor medicamente în tratamentul pacienților cu hipertensiune secundară stenozei de arteră renală (obstrucția parțială a arterei renale) este reprezentată de reducerea marcată a RFG, care în unele situații conduce la insuficiență renală acută. Cu toate acestea, medicamentele care blochează acțiunea angiotensinei II pot fi agenți terapeutici utili la numeroși pacienți cu hipertensiune arterială, insuficiență cardiacă congestivă și alte afecțiuni, cu condiția ca pacienții să fie monitorizați pentru a se asigura că nu se produc scăderilor severe ale RFG.

AUTOREGLAREA MIOGENĂ A FLUXULUI SANGVIN RENAL ȘI A RFG

Un alt mecanism care contribuie la menținerea unor niveluri relativ constante ale fluxului sangvin renal și ale RFG este reprezentat de capacitatea vaselor sangvine individuale de a rezista la distensie în timpul episoadelor de creștere a presiunii arteriale, un fenomen denumit *mecanism miogen*. Studii efectuate asupra unor vase sangvine individuale (în special arteriole mici) de la nivelul întregului corp au arătat că aceste vase răspund la creșterea tensiunii peretelui vascular sau la distensia acestuia prin contracția mușchiului neted vascular. Distensia peretelui vascular induce amplificarea pătrunderii ionilor de calciu din lichidul extracelular în celule, cu producerea contracției musculare prin mecanismul prezentat în Capitolul 8. Contracția previne supradistensia vasului și, totodată, prin creșterea rezistenței vasculare, contribuie la prevenirea creșterilor excesive ale fluxului sangvin renal și ale RFG atunci când presiunea arterială crește.

Cu toate că mecanismul miogen acționează probabil la nivelul majorității arteriolelor din organism, importanța lui în autoreglarea fluxului sangvin renal și a RFG a fost pusă la

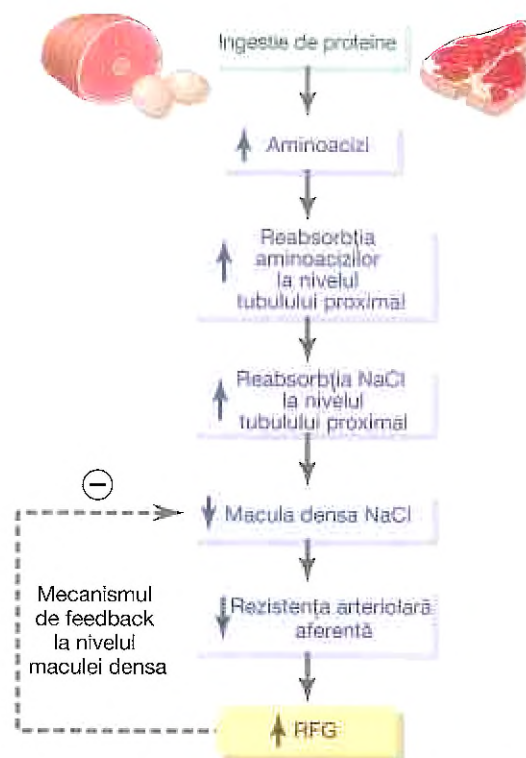


Figura 27-12. Rolul posibil al mecanismului de feedback de la nivelul maculei dense în medierea creșterii ratei filtrării glomerulare (*RFG*) după o masă bogată în proteine.

îndoială de anumiți fiziologi, deoarece acest mecanism sensibil la presiune nu poate detecta în mod direct variațiile fluxului sangvin renal sau ale RFG. Pe de altă parte, acest mecanism ar putea juca un rol mai important în protejarea rinichilor împotriva leziunilor determinate de hipertensiunea arterială. Ca răspuns la creșterea bruscă a presiunii arteriale, răspunsul miogenic constrictor de la nivelul arteriolelor aferente este activat în câteva secunde și atenuează transmiterea presiunii arteriale crescute către capilarele glomerulare.

Alți factori care determină creșterea fluxului sangvin renal și a RFG: aportul crescut de proteine și hiperglicemia. Cu toate că fluxul sangvin renal și RFG sunt relativ stabile în majoritatea situațiilor, există circumstanțe în care valorile acestor parametri se modifică semnificativ. De exemplu, *este cunoscut faptul că aportul crescut de proteine determină atât creșterea fluxului sangvin renal, cât și a RFG.* În cazul unei diete pe termen lung bogată în proteine, care conține de exemplu cantități mari de carne, se înregistrează creșteri ale RFG și ale fluxului sangvin renal determinate de hipertrofia rinichilor. Totuși, RFG și fluxul sangvin renal cresc de asemenea cu 20-30% într-un interval de 1-2 ore după o masă bogată în proteine.

O explicație posibilă pentru producerea acestor efecte este următoarea: după o masă bogată în proteine crește concentrația sangvină de aminoacizi, care sunt reabsorbiți la nivelul tubulului proximal. Datorită faptului că aminoacizii sunt reabsorbiți împreună cu sodiul în tubulul proximal, creșterea reabsorbției de aminoacizi stimulează

de asemenea reabsorbția sodiului. În consecință, concentrația sodiului la nivelul maculei densa se reduce (**Figura 27-12**), cu activarea consecutivă a mecanismului de feedback tubulo-glomerular și scăderea rezistenței la nivelul arteriolelor aferente, după cum s-a discutat mai sus. Ca urmare, se produce creșterea fluxului sangvin renal și a RFG. Creșterea RFG permite menținerea excreției de sodiu la o valoare aproape normală, iar totodată este intensificată eliminarea produșilor finali ai catabolismului proteinelor, precum ureea.

Creșterea marcată a fluxului sangvin renal și a RFG, înregistrată în timpul episoadelor de hiperglicemie severă din diabetul zaharat necontrolat, poate fi explicată printr-un mecanism similar. Deoarece glucoza, ca și unii aminoacizi, este reabsorbită la nivelul tubului proximal împreună cu sodiul, creșterea cantității de glucoză filtrată induce reabsorbția unei cantități excesive de sodiu împreună cu glucoza. În consecință, se reduce cantitatea de clorură de sodiu la nivelul maculei densa, cu activarea consecutivă a mecanismului de feedback tubulo-glomerular și dilatarea arteriolelor aferente, urmată de creșterea fluxului sangvin renal și a RFG.

Aceste exemple arată că fluxul sangvin renal și RFG nu reprezintă principalele variabile care sunt controlate de mecanismul de feedback tubulo-glomerular. Scopul principal al acestui mecanism de feedback este de a asigura eliminarea constantă de clorură de sodiu la nivelul tubului distal, unde se realizează procesarea finală a urinei. Astfel, creșterea reabsorbției clorurii de sodiu proximal de macula densa determină creșterea fluxului sangvin renal și a RFG, ceea ce contribuie la restabilirea concentrației normale a clorurii de sodiu la nivelul tubului distal și astfel la menținerea unor rate normale ale excreției de sodiu și apă (a se vedea **Figura 27-12**).

Atunci când reabsorbția tubulară proximală de sodiu se reduce, apare situația opusă. De exemplu, în leziunile tubului proximal (care pot fi cauzate de intoxicația cu metale grele, precum mercur, sau de doze prea mari de medicamente, de exemplu tetraciclină), capacitatea acestuia de a reabsorbi clorura de sodiu se reduce. În consecință, cantități mari de clorură de sodiu ajung la nivelul tubului distal, iar dacă nu intervin mecanisme compensatorii adecvate se produce rapid depleție volemică marcată. Unul dintre mecanismele compensatorii importante pare a fi vasoconstricția arteriolelor renale mediată prin feedback tubulo-glomerular, care se produce în aceste circumstanțe ca răspuns la creșterea aportului de clorură de sodiu la nivelul maculei densa. Aceste exemple demonstrează încă o dată importanța acestui mecanism de feedback pentru asigurarea că tubul distal primește rata necesară a eliminării de clorură de sodiu, de alți solvați și de lichid, astfel încât în urină să fie excretate cantități corespunzătoare din aceste substanțe.

Bibliografie

Bidani AK, Griffin KA, Williamson G, et al: Protective importance of the myogenic response in the renal circulation. Hypertension 54(2):393, 2009.

Bidani AK, Polichnowski AJ, Loutzenhiser R, Griffin KA: Renal microvascular dysfunction, hypertension and CKD progression. Curr Opin Nephrol Hypertens 22:1, 2013.

Braam B, Cupples WA, Joles JA, Gaillard C: Systemic arterial and venous determinants of renal hemodynamics in congestive heart failure. Heart Fail Rev 17:161, 2012.

Cowley AW Jr, Mori T, Mattson D, Zou AP: Role of renal NO production in the regulation of medullary blood flow. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 284:R1355, 2003.

Cupples WA, Braam B: Assessment of renal autoregulation. Am J Physiol Renal Physiol 292:F1105, 2007.

Deen WN: What determines glomerular capillary permeability? J Clin Invest 114:1412, 2004.

DiBona GF: Physiology in perspective: the wisdom of the body. Neural control of the kidney. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 289:R633, 2005.

Guan Z, Inscho EW: Role of adenosine 5'-triphosphate in regulating renal microvascular function and in hypertension. Hypertension 58:333, 2011.

Hall JE: Angiotensin II and long-term arterial pressure regulation: the overriding dominance of the kidney. J Am Soc Nephrol 10(Suppl 12):s258, 1999.

Hall JE, Brands MW: The renin-angiotensin-aldosterone system: renal mechanisms and circulatory homeostasis. In: Seldin DW, Giebisch G (eds): The Kidney—Physiology and Pathophysiology, 3rd ed. New York: Raven Press, 2000, pp 1009-1046.

Hall ME, do Carmo JM, da Silva AA, et al: Obesity, hypertension, and chronic kidney disease. Int J Nephrol Renovasc Dis 7:75, 2014.

Hansell P, Welch WJ, Blantz RC, Palm F: Determinants of kidney oxygen consumption and their relationship to tissue oxygen tension in diabetes and hypertension. Clin Exp Pharmacol Physiol 40:123, 2013.

Haraldsson B, Sörensson J: Why do we not all have proteinuria? An update of our current understanding of the glomerular barrier. News Physiol Sci 19:7, 2004.

Loutzenhiser R, Griffin K, Williamson G, Bidani A: Renal autoregulation: new perspectives regarding the protective and regulatory roles of the underlying mechanisms. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 290:R1153, 2006.

Navar LG, Kobori H, Prieto MC, Gonzalez-Villalobos RA: Intratubular renin-angiotensin system in hypertension. Hypertension 57:355, 2011.

O'Connor PM, Cowley AW Jr: Modulation of pressure-natriuresis by renal medullary reactive oxygen species and nitric oxide. Curr Hypertens Rep 12:86, 2010.

Schnermann J, Briggs JP: Tubular control of renin synthesis and secretion. Pflugers Arch 465:39, 2013.

Speed JS, Pollock DM: Endothelin, kidney disease, and hypertension. Hypertension 61:1142, 2013.



Reabsorbția și secreția tubulară renală

Pe măsură ce filtratul glomerular intră în tubulii renali, acesta străbate segmentele succesive ale nefronilor - *tubulul proximal, ansa Henle, tubulul distal, tubulul colector* și în final *ductul colector* - înainte de a fi excretat ca urină. De-a lungul acestui traiect, anumite substanțe sunt reabsorbite selectiv din tubuli în circulația sangvină, în timp ce altele sunt secretate din sânge în lumenul tubular. În final, urina care este formată și toate substanțele urinare reprezintă suma acțiunii a trei procese renale fundamentale - filtrarea glomerulară, reabsorbția tubulară și secreția tubulară - după cum urmează:

Excreția urinară = Filtrarea glomerulară – Reabsorbția tubulară + Secreția tubulară

Pentru numeroase substanțe, în determinarea ratei finale de excreție urinară, rolul procesului de reabsorbție este mult mai important decât rolul procesului de secreție. Secreția tubulară este însă foarte importantă în cazul ionilor de potasiu, a ionilor de hidrogen și a altor substanțe care apar în urină.

PROCESUL DE REABSORBȚIE TUBULARĂ ESTE IMPORTANT DIN PUNCT DE VEDERE CANTITATIV ȘI PREZINTĂ SELECTIVITATE ÎNALTĂ

În **Tabelul 28-1** sunt prezentate etapele parcurse la nivel renal de anumite substanțe care prezintă filtrare glomerulară liberă, însă sunt reabsorbite în proporții variabile. Rata de filtrare corespunzătoare fiecăreia dintre aceste substanțe se calculează astfel:

Rata de filtrare a substanței = Rata filtrării glomerulare x Concentrația plasmatică a substanței

Acest calcul implică faptul că substanța este filtrată liber fără a fi legată de proteinele plasmatice. De exemplu, atunci când concentrația plasmatică a glucozei este 1 g/l, cantitatea de glucoză filtrată zilnic este aproximativ 80 l/zi x 1 g/l, adică 180 g/zi. Deoarece în mod normal excreția urinară a glucozei este nulă, rata reabsorbției glucozei este de asemenea 180 g/zi.

Din **Tabelul 28-1** se desprind două observații. În primul rând, pentru numeroase substanțe, procesele de filtrare glomerulară și reabsorbție tubulară sunt foarte importante din punct de vedere cantitativ în raport cu ratele de excreție urinară. Aceasta înseamnă că o variație mică a ratei de filtrare glomerulară sau de reabsorbție tubulară poate provoca o variație importantă a ratei de excreție urinară. De exemplu, dacă rata filtrării glomerulare (RFG) ar rămâne constantă, reducerea cu 10% a reabsorbției tubulare, de la 178,5 la 160,7 l/zi, ar conduce la creșterea volumului urinar de la 1,5 la 19,3 l/zi (o creștere de aproape 13 ori). În realitate însă, variațiile ratei reabsorbției tubulare și a ratei filtrării glomerulare sunt strâns coordonate, astfel încât sunt evitate fluctuațiile mari ale excreției urinare.

În al doilea rand, spre deosebire de filtrarea glomerulară, care este un proces relativ neselectiv (altfel spus, sunt filtrați toți solvații din plasmă, cu excepția proteinelor plasmatice și a substanțelor legate de acestea), *procesul de reabsorbție tubulară prezintă selectivitate înaltă*. Anumite substanțe, de exemplu glucoza și aminoacizii, sunt reabsorbite aproape complet din tubulii renali, astfel încât rata excreției urinare a acestora este practic nulă. De asemenea, numeroși ioni din plasmă, precum ionii de sodiu, clor și bicarbonat, sunt intens reabsorbiți, însă ratele lor de reabsorbție și excreție urinară sunt variabile, în funcție de necesitățile organismului. În mod contrar, anumiți cataboliți, precum ureea și creatinina, prezintă reabsorbție tubulară scăzută, fiind excretați în cantități relativ mari.

Ca urmare, prin controlul reabsorbției diferitelor substanțe, rinichii reglează independent excreția diferitelor tipuri de solvați, această proprietate fiind esențială pentru controlul precis al compoziției lichidelor organismului. În acest capitol sunt prezentate mecanismele care stau la baza capacității rinichilor de a reabsorbi sau secreta în mod selectiv diferite substanțe.

PROCESUL DE REABSORBȚIE TUBULARĂ SE REALIZEAZĂ ATÂT PRIN MECANISME DE TRANSPORT PASIVE CÂT ȘI ACTIVE

Pentru ca o substanță să fie reabsorbită, aceasta trebuie inițial transportată (1) prin membranele celulelor epiteliale tubulare în lichidul interstițial renal, iar apoi (2) prin membrana capilarelor peritubulare înapoi în circulația sangvină (**Figura 28-1**). Așadar, reabsorbția apei și a solvaților include o serie de etape de transport. După cum s-a discutat în Capitolul 4,

Tabelul 28-1 Ratele de filtrare, reabsorbție și excreție renală ale diferitelor substanțe

	Cantitatea filtrată	Cantitatea reabsorbită	Cantitatea excretată	% de filtrat reabsorbit
Glucoză (g/zi)	180	180	0	100
Bicarbonat (mEq/zi)	4320	4318	2	> 99,9
Sodiu (mEq/zi)	25.560	25.410	150	99,4
Clor (mEq/zi)	19.440	19.260	180	99,1
Potasiu (mEq/zi)	756	664	92	87,8
Uree (g/zi)	46,8	23,4	23,4	50
Creatinină (g/zi)	1,8	0	1,8	0

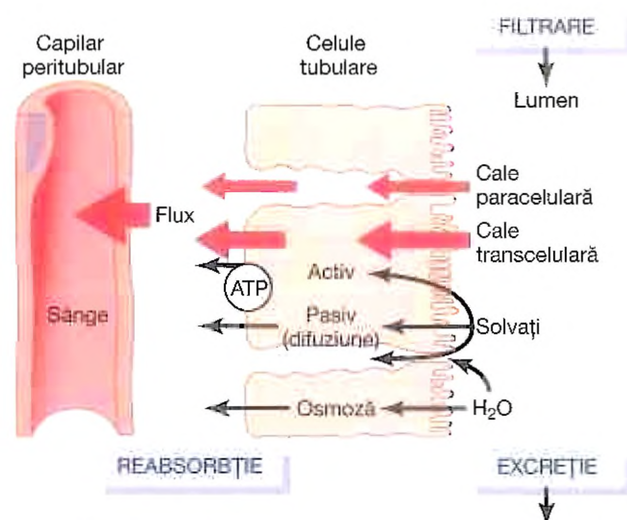


Figura 28-1. Reabsorbția din lumenul tubular în circulația sangvină a apei și solvaților din filtratul glomerular, prin celulele epiteliale tubulare și prin interstițiul renal. Solvații sunt transportați prin celule (*calea transcelulară*) prin difuziune pasivă sau transport activ, sau printre celule (*calea paracelulară*) prin difuziune. Transportul apei se realizează prin celulele tubulare și printre acestea, prin mecanism osmotic. Din lichidul interstițial în capilarele peritubulare, apa și solvații sunt transportați prin procesul de ultrafiltrare (*filtrare forțată*).

în legătură cu transportul prin alte tipuri de membrane ale celulelor organismului, procesul de reabsorbție prin epiteliul tubular în lichidul interstițial presupune transportul substanțelor prin mecanism activ sau pasiv. De exemplu, apa și solvații pot fi transportați fie prin membranele celulare (*calea transcelulară*), fie prin spațiile intercelulare (*calea paracelulară*). Apoi, după absorbția în lichidul interstițial, transportul apei și solvaților prin pereții capilarelor peritubulare în circulația sangvină se realizează prin procesul de *ultrafiltrare* (*în flux masiv*), care este mediat de presiunile hidrostatică și coloid-osmotică. Capilarele peritubulare se comportă ca și capetele venoase ale majorității celorlalte capilare din organism, deoarece întotdeauna există o forță netă de reabsorbție care determină deplasarea lichidului și solvaților din interstițiu în circulația sangvină.

TRANSPORTUL ACTIV

Prin transport activ, care se realizează cu consum de energie (obținută în cadrul proceselor metabolice), moleculele de solvați pot fi transportate împotriva unui gradient electrochimic. Procesul de transport cuplat în mod direct cu o sursă de energie, de exemplu cu hidroliza adenozin trifosfatului (ATP), este denumit *transport activ primar*. Un exemplu de transport activ primar este reprezentat de pompa sodiu-potasiu ATP-aza, care funcționează în cea mai mare parte a sistemului tubular renal. Procesul de transport cuplat în mod *indirect* cu o sursă de energie, ca aceea datorită unui gradient ionic, este denumit *transport activ secundar*. Reabsorbția glucozei în tubulii renali este un exemplu de transport activ secundar. Deși la nivelul tubulilor renali reabsorbția solvaților se realizează prin mecanisme active și/sau pasive, apa este reabsorbită întotdeauna prin *osmoză*, un mecanism fizic pasiv (non-activ) caracterizat prin difuziunea apei dintr-o regiune cu concentrație redusă a solvaților (cu concentrație ridicată a apei) către o regiune cu concentrație ridicată a solvaților (cu concentrație scăzută a apei).

Transportul solvaților se realizează prin celulele epiteliale sau printre acestea. La fel ca și în cazul altor celule epiteliale, coeziunea celulelor tubulare renale este asigurată de prezența *joncțiunilor* intercelulare *strânse*. Spațiile intercelulare laterale - localizate posterior de joncțiunile strânse și lateral de celulele tubulare - separă aceste celule de lumenul tubular. Moleculele de solvați pot fi reabsorbite sau secretate atât prin celule (*calea transcelulară*), cât și printre celule, deplasându-se prin joncțiunile strânse și prin spațiile intercelulare (*calea paracelulară*). Sodiul este o substanță care circulă pe ambele căi, însă transportul său se realizează predominant pe calea transcelulară. În anumite segmente ale nefronilor, în special la nivelul tubulilor proximali, reabsorbția apei se realizează tot pe calea paracelulară, iar substanțele dizolvate în apă, în special ionii de potasiu, magneziu și clor, sunt transportate printre celule împreună cu lichidul reabsorbit.

Transportul activ primar prin membrana tubulară este cuplat cu hidroliza ATP. *Importanța deosebită a transportului activ primar derivă din faptul că acest tip de transport poate*

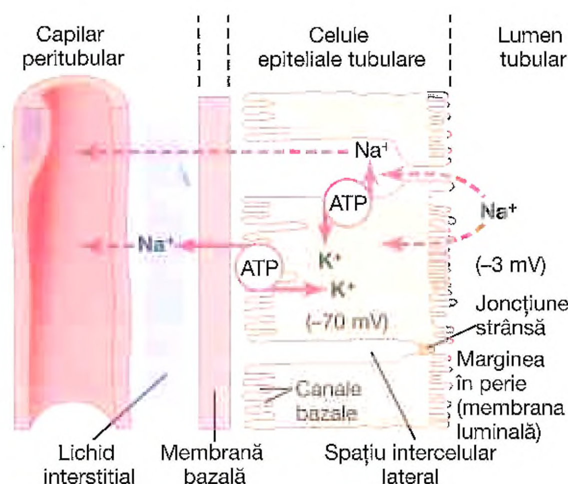


Figura 28-2. Mecanismele principale implicate în transportul activ al ionilor de sodiu prin celulele epiteliale tubulare. Pompa sodiu-potasiu ATP-aza transportă sodiul din interiorul celulelor prin membrana bazo-laterală, reducând astfel concentrația intracelulară a ionilor de sodiu și contribuind la generarea și menținerea unui potențial electric intracelular negativ. Concentrația intracelulară scăzută a sodiului și valoarea negativă a potențialului electric determină difuziunea prin marginea în perie a ionilor de sodiu din lumenul tubular în celulele epiteliale tubulare.

deplasa solvații împotriva unui gradient electrochimic. Energia necesară pentru realizarea acestui tip de transport activ provine din hidroliza moleculelor de ATP realizată de o ATP-ază membranară; de asemenea, ATP-aza este o componentă a mecanismelor de transport care leagă și deplasează moleculele de solvați prin membranele celulare. Principalele mecanisme de transport activ cunoscute sunt *sodiu-potasiu ATP-aza, hidrogen ATP-aza, hidrogen-potasiu ATP-aza* și *calciu ATP-aza.*

Un exemplu bun de sistem de transport activ primar este mecanismul prin care se realizează reabsorbția ionilor de sodiu la nivelul membranelor tubulilor proximali, după cum este ilustrat în **Figura 28-2**. Pe partea bazo-laterală a celulelor epiteliale tubulare, membrana celulară are un sistem extensiv alcătuit din molecule de sodiu-potasiu ATP-ază, care hidrolizează ATP și utilizează energia eliberată pentru a transporta ionii de sodiu din spațiul intracelular în spațiul interstițial. În același timp, din spațiul interstițial în celule sunt transportați ioni de potasiu. Această pompă ionică menține concentrația intracelulară scăzută a ionilor de sodiu și concentrația extracelulară ridicată a ionilor de potasiu și creează o încărcare electrică negativă netă a spațiului intracelular, diferența de potențial între compartimentele intracelular și extracelular fiind de aproximativ -70 milivolți. Pomparea activă a ionilor de sodiu în spațiul interstițial, realizată la nivelul membranei *bazo-laterale,* favorizează difuziunea pasivă a ionilor de sodiu prin membrana *luminală,* din lumenul tubular în spațiul intracelular; acest proces are loc din două motive: (1) există un gradient de concentrație care favorizează difuziunea intracelulară a ionilor de sodiu, deoarece concentrația intracelulară a sodiului este scăzută (12 mEq/l), iar concentrația sodiului în lichidul tubular este ridicată (140 mEq/l) și (2) potențialul negativ intracelular (-70 milivolți) atrage ionii pozitivi de sodiu din lumenul tubular în celulă.

Reabsorbția activă a ionilor de sodiu, realizată de sodiu-potasiu ATP-ază, se realizează în majoritatea segmentelor tubulare. La nivelul anumitor segmente ale nefronului există structuri speciale care contribuie la transportul în celule al unor cantități mari de sodiu. De exemplu, membrana luminală „în perie" a celulelor epiteliale (membrana care corespunde lumenului tubular) din tubulii proximali are rolul de a multiplica de aproximativ 20 de ori aria suprafeței de reabsorbție. Există și proteine speciale de transport, care leagă ionii de sodiu la nivelul suprafeței luminale a membranei și îi eliberează în celule, asigurând astfel *difuziunea* intracelulară *facilitată* a sodiului. Aceste proteine de transport pentru sodiu sunt importante și în transportul activ secundar al altor substanțe, de exemplu al glucozei și aminoacizilor, după cum se va vedea ulterior.

Prin urmare, reabsorbția netă a ionilor de sodiu din lumenul tubular în circulația sangvină presupune cel puțin trei etape:

1. Difuziunea ionilor de sodiu prin membrana luminală (denumită și *membrană apicală*) în spațiul intracelular, determinată de prezența unui gradient electrochimic stabilit de pompa sodiu-potasiu ATP-aza, care este activă la nivelul membranei bazo-laterale.
2. Transportul sodiului la nivelul membranei bazo-laterale împotriva unui gradient electrochimic realizat de către pompa sodiu-potasiu ATP-aza.
3. Sodiul, apa și alte substanțe sunt reabsorbite din lichidul interstițial în capilarele peritubulare prin ultrafiltrare, un proces pasiv în care deplasarea moleculelor se realizează sub influența gradientelor de presiune hidrostatică și coloid-osmotică.

Transportul activ secundar prin membrana tubulară. În cazul transportului activ secundar, două sau mai multe substanțe interacționează cu o proteină membranară specifică (o moleculă de transport) și sunt transportate împreună prin membrană. Deoarece una dintre substanțe (de exemplu sodiul) difuzează în sensul gradientului său electrochimic, energia eliberată este utilizată pentru transportul unei alte substanțe (de exemplu glucoza) împotriva gradientului său electrochimic. Așadar, transportul activ secundar nu necesită generarea directă de energie prin scindarea ATP sau a altor compuși fosfat macroergici. Sursa de energie directă este reprezentată în acest caz de energia eliberată în urma difuziunii facilitate simultane a unei alte substanțe, care este transportată în sensul gradientului ei electrochimic.

În **Figura 28-3** sunt prezentate mecanismele pentru transportul activ secundar al glucozei și aminoacizilor, prezente la nivelul tubulului proximal. În ambele situații, proteine specifice de transport localizate la nivelul marginii în perie se combină simultan cu un ion de sodiu și cu un aminoacid sau cu o moleculă de glucoză. Eficiența acestor mecanisme de transport este atât de mare, încât este reabsorbită practic întreaga cantitate de glucoză și aminoacizi din lumenul tubular. După ce pătrund în spațiul intracelular,

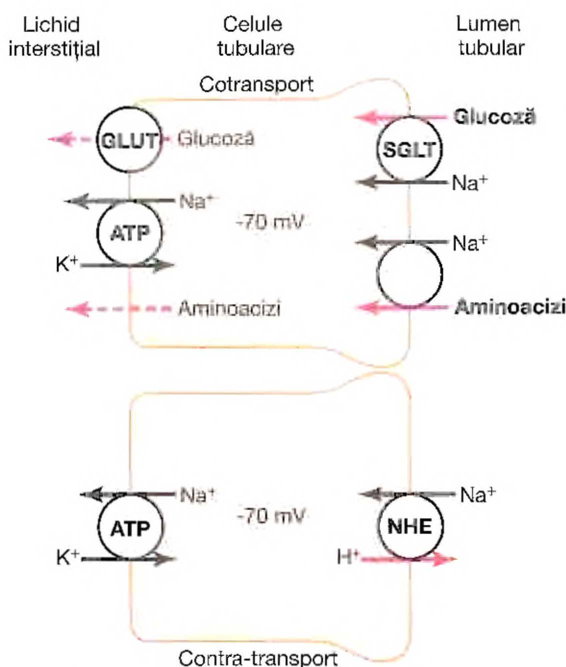


Figura 28-3. Exemple de mecanisme de transport activ secundar. În partea superioară a figurii se observă cotransportul glucozei și aminoacizilor împreună cu ionii de sodiu prin membrana apicală a celulelor epiteliale tubulare, urmat de difuziunea facilitată a acestor molecule prin membranele bazo-laterale. În partea inferioară a figurii este ilustrat mecanismul de contra-transport al ionilor de hidrogen din interiorul celulelor epiteliale în lumenul tubular, prin membrana apicală; difuziunea intracelulară a ionilor de sodiu, în sensul gradientului electrochimic stabilit de pompa sodiu-potasiu ATP-aza prezentă în membrana bazo-laterală, asigură energia necesară transportului ionilor de hidrogen din spațiul intracelular în lumenul tubular. ATP, adenozin trifosfat; GLUT, transportor de glucoză; NHE, schimbător (antiport/contra-transport) sodiu-hidrogen; SGLT, sistem de cotransport sodiu-glucoză.

glucoza și aminoacizii ies prin membranele bazo-laterale prin difuziune facilitată, sub influența gradientului de concentrație generat de proteine specifice de transport.

Sistemul de cotransport sodiu-glucoză (SGLT2 și SGLT1) este localizat la nivelul marginii în perie a celulelor tubulare proximale și are rolul de a transporta glucoza în citoplasma celulară împotriva unui gradient de concentrație, după cum a fost descris anterior. Aproximativ 90% din glucoza filtrată este reabsorbită de SGLT2 în porțiunea inițială a tubului proximal (segmentul S1), iar restul de 10% este transportată de SGLT1 în segmentele terminale ale tubului proximal. La nivelul membranei bazo-laterale, glucoza difuzează din celulă în spațiile interstițiale, proces realizat prin intermediul *transportorilor de glucoză – GLUT2*, în segmentul S1, și *GLUT1*, în segmentul distal (S3) al tubului proximal.

Cu toate că transportul glucozei împotriva gradientului său de concentrație nu folosește consumul direct de ATP, reabsorbția glucozei depinde de energia utilizată de pompa sodiu-potasiu ATP-aza, care realizează transport activ primar la nivelul membranei bazo-laterale. Această pompă menține un gradient electrochimic cu rol în difuziunea facilitată a sodiului prin membrana luminală, iar difuziunea intracelulară a ionilor de sodiu în sensul gradientului de concentrație asigură energia necesară pentru transportul simultan al glucozei prin membrana luminală, împotriva gradientului de concentrație. Așadar, procesul de reabsorbție a glucozei este denumit „transport activ secundar" deoarece glucoza este reabsorbită împotriva gradientului ei de concentrație, iar aceasta se realizează „secundar" transportului activ primar al ionilor de sodiu.

Este important de reținut că o substanță este transportată „activ" dacă cel puțin una dintre etapele procesului de reabsorbție implică transport activ primar sau secundar, chiar dacă celelalte etape sunt pasive. În cazul reabsorbției glucozei, la nivelul membranei luminale se realizează transport activ secundar, însă la nivelul membranei bazo-laterale glucoza este transportată prin difuziune facilitată, fiind ulterior captată în capilarele peritubulare prin ultrafiltrare, un mecanism pasiv.

Secreția tubulară realizată prin transport activ secundar. Există anumite substanțe care sunt secretate în lumenul tubular prin transport activ secundar. Acest transport implică frecvent *contra-transportul* substanțelor în cauză cu ionii de sodiu. În cazul mecanismelor de contra-transport, energia eliberată în urma deplasării uneia dintre substanțe (de exemplu a ionilor de sodiu) în sensul gradientului ei de concentrație este utilizată pentru deplasarea unei alte substanțe în sens invers, împotriva gradientului propriu de concentrație.

În **Figura 28-3** este ilustrat un mecanism de contra-transport prezent la nivelul tubulilor proximali, în care secreția activă a ionilor de hidrogen este cuplată cu reabsorbția ionilor de sodiu. În acest caz, deplasarea intracelulară a sodiului este cuplată cu transportul ionilor de hidrogen în lumenul tubular, cuplarea fiind realizată de sistemul de contra-transport sodiu-hidrogen. Transportul este mediat de o proteină specifică prezentă în marginea în perie a membranei luminale (*pompă de schimb sodiu-hidrogen*). Pe măsură ce ionii de sodiu sunt transportați în interiorul celulei, ionii de hidrogen sunt deplasați în direcție opusă, către lumenul tubular. Principiile fundamentale ale transportului activ primar și secundar au fost discutate în detaliu în Capitolul 4.

Pinocitoza - un mecanism de transport activ cu rol în reabsorbția proteinelor. În unele segmente tubulare, în special al tubulilor proximali, sunt reabsorbite molecule cu greutate moleculară mare, de exemplu proteinele, prin *pinocitoză*, un tip de *endocitoză*. În acest proces, molecula proteică se atașează de marginea în perie a membranei luminale, iar porțiunea corespunzătoare a membranei invaginează se către interiorul celulei până când se separă complet de membrană, cu formarea unei vezicule care înglobează molecula de proteină. După ce pătrunde în celulă, proteina este hidrolizată în aminoacizii constituenți, care apoi sunt reabsorbiți în lichidul interstițial prin membrana bazo-laterală. Deoarece pinocitoza se desfășoară cu consum de energie, este considerată o formă de transport activ.

Capacitatea maximă de transport pentru substanțele care sunt reabsorbite prin transport activ. Pentru majoritatea substanțelor care sunt reabsorbite sau secretate activ la nivel tubular, există o limită a ratei cu care acestea pot fi transportate, denumită *transport maxim.* Cauza acestei limitări a transportului este reprezentată de saturarea sistemelor specifice de transport atunci când cantitatea de solvat din lumenul tubular (denumită *încărcare tubulară*) depășește capacitatea proteinelor transportoare și a enzimelor specifice implicate în procesul de transport.

Un exemplu în acest sens este sistemul pentru transportul glucozei, localizat tubulii proximali. În mod normal, cantitatea de glucoză din urină este nedetectabilă, deoarece practic întreaga cantitate de glucoză filtrată este reabsorbită la nivelul tubulilor proximali. Când însă cantitatea filtrată depășește capacitatea tubulară de reabsorbție, se produce excreția urinară de glucoză.

În cazul unei ființe umane adulte, capacitatea maximă de transport a glucozei are valoarea medie de 375 mg/min, în timp ce cantitatea de glucoză filtrată este de numai aproximativ 125 mg/min (RFG x glicemia =125 ml/min x 1 mg/ml). Atunci când se produce creșterea marcată a RFG și/sau a glicemiei, astfel încât încărcarea tubulară de glucoză depășește 375 mg/min, excesul de glucoză filtrată nu este reabsorbit și este eliminat în urină.

În **Figura 28-4** sunt prezentate relațiile între valoarea glicemiei, glucoza tubulară filtrată, capacitatea maximă de transport a glucozei și excreția urinară a glucozei. Trebuie remarcat că atunci când valoarea glicemiei este de 100 mg/100 ml, iar încărcarea tubulară de glucoză este normală, având valoarea de 125 mg/min, nu se înregistrează prezența glucozei în urină (glicozurie). Când însă concentrația plasmatică a glucozei depășește valoarea de 200 mg/100 ml, astfel încât încărcarea tubulară de glucoză crește până la aproximativ 250 mg/min, în urină încep să fie prezente cantități mici de glucoză. Această valoare a încărcării tubulare este denumită *pragul excreției urinare a glucozei. Se observă că eliminarea glucozei în urină (care se produce atunci când pragul este depășit) debutează înainte de atingerea capacității maxime de transport pentru glucoză.* Una dintre explicații constă în faptul că nu toți nefronii au aceeași capacitate maximă de transport pentru glucoză, astfel încât unii nefroni încep să excrete glucoză înainte ca ceilalți să-și fi atins capacitatea maximă de transport. *Capacitatea maximă de transport corespunzătoare întregului rinichi, a cărei valoare este în mod normal de aproximativ 375 mg/min, este atinsă atunci când toți nefronii au atins capacitatea maximă de reabsorbție a glucozei.*

La un individ sănătos, glicemia nu crește aproape niciodată atât de mult încât să conducă la excreția urinară de glucoză, nici chiar după consumul unei mese. Însă, la pacienții cu *diabet zaharat* neechilibrat, glicemia poate crește la niveluri înalte, provocând creșterea încărcării tubulare de glucoză și depășirea capacității maxime de reabsorbție tubulară, astfel încât glucoza începe să fie eliminată în urină. Mai jos sunt prezentate unele dintre capacitățile maxime de transport corespunzătoare unor substanțe care sunt *reabsorbite activ* la nivelul tubulilor renali:

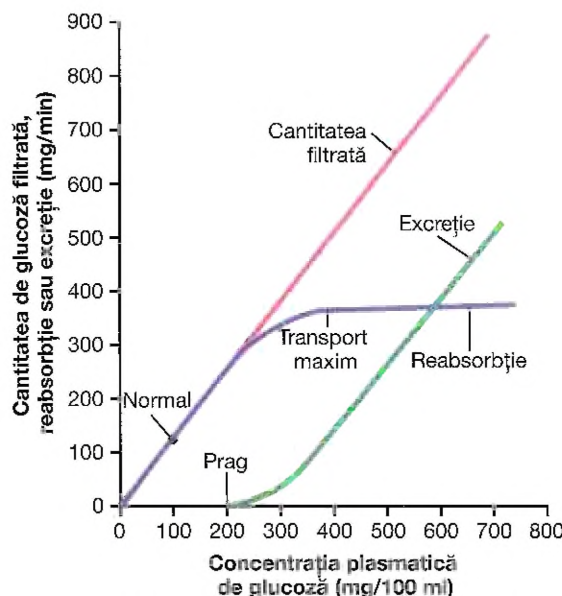


Figura 28-4. Relațiile între cantitatea de glucoză filtrată, rata reabsorbției tubulare a glucozei și rata excreției urinare de glucoză. *Capacitatea maximă de transport* reprezintă rata maximală la care glucoza poate fi reabsorbită din tubulii renali. *Pragul* pentru glucoză se referă la încărcarea tubulară de glucoză la care glucoza începe să fie excretată în urină.

Substanța	Capacitatea maximă de transport
Glucoză	375 mg/min
Fosfat	0,1 mmol/min
Sulfat	0,06 mmol/min
Aminoacizi	1,5 mmol/min
Urat	15 mg/min
Lactat	75 mg/min
Proteine plasmatice	30 mg/min

Capacitatea maximă de transport pentru substanțele care sunt secretate activ în tubulii renali. Există capacități maxime de transport și pentru substanțele care sunt *secretate activ* la nivel tubular, după cum urmează:

Substanța	Capacitatea maximă de transport
Creatinină	16 mg/min
Acid para-aminohipuric	80 mg/min

Substanțe care sunt transportate activ fără transport maxim. Tubulii renali au capacități maxime de transport pentru anumiți solvați deoarece la încărcări tubulare mari sistemele specifice de transport devin saturate. *Transportul substanțelor reabsorbite pasiv nu este limitat de o capacitate maximă de transport,* deoarece rata de transport în acest caz este determinată de alți factori, precum (1) gradientul electrochimic pentru difuziunea transmembranară a substanței, (2) permeabilitatea membranei pentru substanță și (3) intervalul de timp în care lichidul care conține substanța rămâne în lumenul tubular. Acesta este *transportul de tip*

gradient-durată, denumit astfel deoarece rata de transport depinde de gradientul electrochimic și de intervalul de timp în care substanța este prezentă în tubuli, iar acest din urmă factor depinde de rata fluxului lichidului tubular.

Substanțele care sunt transportate pasiv nu prezintă o capacitate maximă de transport și au caracteristici ale *transportului de tip gradient-durată*. Aceasta înseamnă că rata de transport depinde de (1) gradientul electrochimic, (2) permeabilitatea membranei pentru substanță și (3) intervalul de timp în care lichidul care conține substanța rămâne în contact cu membrana luminală a tubulului.

Un exemplu de transport gradient-durată este reabsorbția ionilor de sodiu în tubulii proximali. La nivelul tubulilor proximali, capacitatea maximă de transport a pompei sodiu-potasiu ATP-aza, localizată în membrana bazo-laterală, este în mod normal mult mai mare decât rata reabsorbției nete a sodiului. Aceasta se datorează faptului că o cantitate semnificativă de sodiu transportată din celulele epiteliale în spațiul interstițial difuzează înapoi în lumenul tubular prin joncțiunile intercelulare strânse. Rata retrodifuziunii depinde de (1) permeabilitatea joncțiunilor strânse și (2) forțele fizice din spațiul interstițial, care determină rata reabsorbției în flux masiv a ionilor de sodiu din lichidul interstițial în capilarele peritubulare. Ca urmare, transportul ionilor de sodiu la nivelul tubulilor proximali este în principal de tip gradient-durată și nu de tip transport activ cu caractere de transport maxim. Aceasta înseamnă că rata de reabsorbție a ionilor de sodiu în tubulii proximali este direct proporțională cu concentrația acestora în lumenul tubulilor proximali. De asemenea, cu cât fluxul lichidian tubular este mai redus, cu atât poate fi reabsorbită o fracțiune mai mare din cantitatea de sodiu prezentă în tubulii proximali.

La nivelul segmentelor distale ale nefronului, joncțiunile dintre celulele epiteliale tubulare sunt mult mai strânse, astfel încât sodiul este transportat în cantități mult mai reduse. Ca și în cazul substanțelor transportate activ, în aceste segmente tubulare reabsorbția de sodiu prezintă transport maxim similar cu transportul maxim pentru alte substanțe transportate activ. Mai mult, capacitatea maximă de transport pentru sodiu la acest nivel poate fi crescută de anumiți hormoni, de exemplu de *aldosteron*.

REABSORBȚIA PASIVĂ A APEI PRIN MECANISM OSMOTIC ESTE CUPLATĂ ÎN PRINCIPAL CU REABSORBȚIA SODIULUI

Atunci când solvații sunt transportați din lumenul tubular prin transport activ primar sau secundar, concentrațiile tubulare ale acestora tind să se reducă, în timp ce concentrațiile lor în spațiul interstițial renal cresc. Se creează astfel o diferență de concentrație care determină deplasarea osmotică a apei în aceeași direcție ca și solvații, din lumenul tubular în interstițiul renal, prin mecanism osmotic. Anumite segmente ale tubulilor renali, în special tubulii proximali, sunt înalt permeabile pentru apă, iar reabsorbția apei se realizează atât de rapid încât gradientele transmembranare de concentrație ale solvaților sunt foarte mici.

O mare parte a fluxului osmotic de apă în tubul contort proximal se produce prin așa-numitele *joncțiuni strânse* dintre

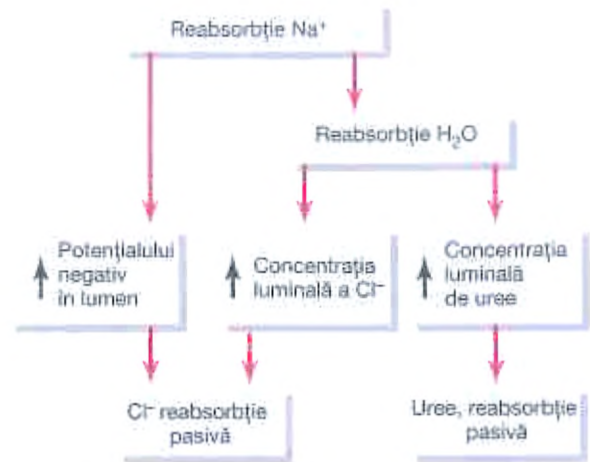


Figura 28-5. Mecanismul prin care reabsorbția apei, clorului și ureei este cuplată cu reabsorbția ionilor de sodiu.

celulele epiteliale, dar și prin celule. După cum s-a discutat anterior, aceasta se datorează faptului că joncțiunile intercelulare nu sunt atât de strânse pe cât sugerează denumirea lor, astfel încât permit difuziunea unor cantități importante de apă și ioni cu moleculă mică. Acest fapt este în mod special valabil la nivelul tubulilor proximali, care sunt înalt permeabili pentru apă și care prezintă permeabilitate semnificativă, însă mai redusă, pentru majoritatea tipurilor de ioni, cum sunt ionii de sodiu, clor, potasiu, calciu și magneziu.

Pe măsură ce apa difuzează prin joncțiunile strânse prin mecanism osmotic, aceasta transportă și o parte din moleculele de solvați, proces denumit *dragarea solvaților*. Iar datorită faptului că reabsorbția apei, a solvaților de natură organică și a diferitelor tipuri de ioni este cuplată cu reabsorbția ionilor de sodiu, variațiile reabsorbției sodiului influențează în mod semnificativ reabsorbția apei și a multor tipuri de solvați.

La nivelul segmentelor mai distale ale nefronului, începând de la ansa Henle și până la tubulii colectori, joncțiunile strânse sunt mult mai puțin permeabile pentru apă și solvați, iar aria membranei luminale a celulelor epiteliale este mult mai mică. În consecință, difuziunea osmotică a apei prin membrana tubulară nu se realizează la fel de ușor. Hormonul antidiuretic (ADH) determină însă creșterea semnificativă a permeabilității pentru apă a tubulilor distali și colectori, după cum se va discuta ulterior.

Așadar, deplasarea apei prin epiteliul tubular se poate realiza numai dacă membrana este permeabilă pentru apă, indiferent de mărimea gradientului osmotic. La nivelul tubulilor proximali, permeabilitatea pentru apă este întotdeauna ridicată, astfel încât reabsorbția apei se realizează la fel de rapid ca și reabsorbția solvaților. La nivelul brațului ascendent al ansei Henle, permeabilitatea pentru apă este întotdeauna scăzută, astfel încât reabsorbția apei este practic nulă, cu toate că gradientul osmotic este mare. La nivelul ultimelor segmente tubulare - tubulii distali, tubulii colectori și ductele colectoare - permeabilitatea membranară pentru apă poate fi înaltă sau scăzută, în funcție de prezența sau absența ADH-ului.

REABSORBȚIA IONILOR DE CLOR, A UREEI ȘI A ALTOR SOLVAȚI PRIN DIFUZIUNE PASIVĂ

Atunci când sodiul este reabsorbit prin epiteliul tubular, ionii cu sarcină electrică negativă, de exemplu ionii de clor, sunt transportați împreună cu ionii de sodiu, pentru a menține neutralitatea electrică. Altfel spus, transportul ionilor de sodiu încărcați pozitiv în afara lumenului tubular determină apariția unei sarcini electrice nete negative în lumenul tubular, în comparație cu lichidul interstițial. Aceasta determină difuziunea *pasivă* a ionilor de clor spre spațiul interstițial, pe *calea paracelulară*. Atunci când apa este reabsorbită din lumenul tubular prin mecanism osmotic, se creează un gradient de concentrație pentru clor între lumenul tubular și spațiul interstițial (**Figura 28-5**), care conduce la o reabsorbție adițională a ionilor de clor. Așadar, reabsorbția activă a ionilor de sodiu este strâns cuplată cu reabsorbția pasivă a ionilor de clor datorită unui gradient electric și a unui gradient de concentrație pentru clor.

Ionii de clor pot fi reabsorbiți și prin transport activ secundar. Cel mai important dintre mecanismele de transport activ secundar este mecanismul de cotransport al ionilor de clor împreună cu ionii de sodiu la nivelul membranei luminale.

Ureea este de asemenea reabsorbită pasiv din lumenul tubular, însă într-o măsură mult mai mică decât ionii de clor. Pe măsură ce apa este reabsorbită din tubulii renali (prin mecanism osmotic cuplat cu reabsorbția sodiului), concentrația tubulară a ureei crește (a se vedea **Figura 28-5**). Se creează astfel un gradient de concentrație care favorizează reabsorbția ureei. Permeabilitatea membranei tubulare pentru uree nu este însă atât de mare precum permeabilitatea pentru apă. La nivelul anumitor segmente ale nefronului, în special în segmentele medulare interne ale ductelor colectoare, reabsorbția pasivă a ureei este facilitată de *sisteme specifice de transport al ureei*. Cu toate acestea, numai aproximativ jumătate din cantitatea de uree filtrată glomerular este reabsorbită din tubulii renali. Restul se excretă în urină, ceea ce permite rinichilor să excrete cantități mari din acest produs final de metabolism. La mamifere, peste 90% din substanțele azotate, produse în special la nivel hepatic în urma metabolizării proteinelor, sunt excretate în mod normal la nivel renal sub formă de uree.

Un alt produs final de metabolism, creatinina, are greutatea moleculară mai mare decât a ureei, iar membrana tubulară este practic impermeabilă pentru acest compus. Ca urmare, reabsorbția tubulară a creatininei filtrate este aproape nulă, întreaga cantitate de creatinină filtrată glomerular fiind excretată în urină.

REABSORBȚIA ȘI SECREȚIA LA NIVELUL DIFERITELOR SEGMENTE ALE NEFRONULUI

În secțiunile anterioare au fost abordate principiile fundamentale care stau la baza transportului apei și solvaților prin membrana tubulară. Ținând cont de aceste elemente generale, vor fi discutate în continuare caracteristicile diferitelor segmente tubulare, care stau la baza specificității funcțiilor excretorii ale acestora. Sunt prezentate numai funcțiile de transport tubular care sunt cele mai importante din punct de vedere cantitativ, în special cele care au legătură cu reabsorbția sodiului, clorului și apei. În capitolele următoare vor fi discutate reabsorbția și secreția altor substanțe specifice la nivelul diferitelor segmente ale sistemului tubular.

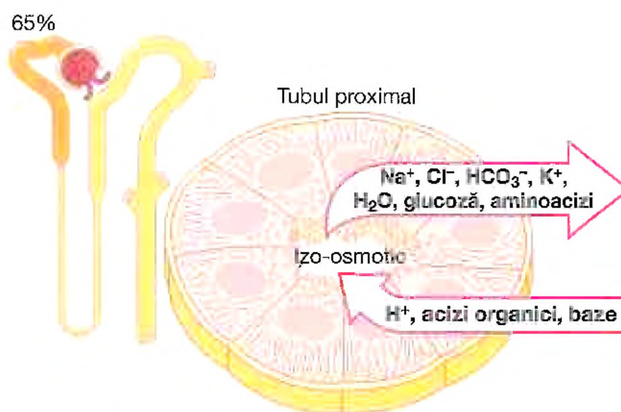


Figura 28-6. Ultrastructura celulelor epiteliale din tubulii proximali și caracteristicile cu rol în transportul primar ale acestor celule. La nivelul tubulilor proximali se reabsoarbe aproximativ 65% din cantitatea filtrată de sodiu, clor, bicarbonat și potasiu și practic întreaga cantitate filtrată de glucoză și aminoacizi. De asemenea, celulele tubulare proximale secretă în lumenul tubular acizi organici, baze organice și ioni de hidrogen.

REABSORBȚIA ÎN TUBULII PROXIMALI

În mod normal, la nivelul tubulilor proximali, înainte de pătrunderea lichidului tubular în ansele Henle, se reabsoarbe aproximativ 65% din cantitatea de sodiu și apă filtrată glomerular și un procentaj ușor mai mic din cantitatea filtrată de clor. Aceste procentaje sunt însă variabile în funcție de condițiile fiziologice, după cum se va vedea ulterior.

Tubulii proximali au capacitate înaltă de reabsorbție, atât activă și pasivă. Capacitatea ridicată de reabsorbție a tubulilor proximali are la bază proprietățile speciale ale celulelor tubulare, după cum este ilustrat în **Figura 28-6**. Celulele epiteliale din tubulii proximali sunt foarte active din punct de vedere metabolic și conțin numeroase mitocondrii care asigură energia necesară pentru desfășurarea mecanismelor de transport activ. Mai mult, membrana luminală (apicală) a celulelor tubulare proximale prezintă atât o margine în perie cât și o rețea complexă și bine dezvoltată de canale intercelulare și bazale; toate aceste caracteristici asigură o suprafață largă de schimb la nivelul membranelor apicale și bazo-laterale, care favorizează transportul rapid al ionilor de sodiu și al altor substanțe.

La nivelul suprafeței membranare întinse corespunzătoare marginii în perie există numeroase molecule de proteine transportoare care mediază transportul prin membrana

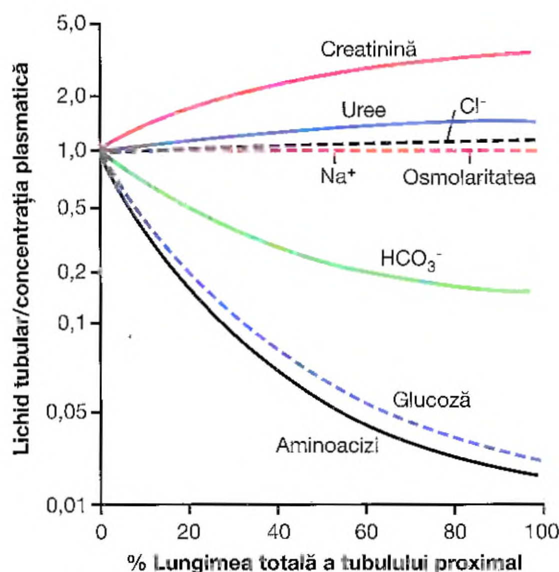


Figura 28-7. Variațiile concentrațiilor diferitelor substanțe din lichidul tubular de-a lungul tubulului contort proximal, exprimate în funcție de concentrațiile acestor substanțe în plasmă și în filtratul glomerular. Valoarea 1,0 arată că în lichidul tubular concentrația substanței este aceeași ca și în plasmă. Valorile mai mici decât 1,0 semnifică reabsorbție mai importantă a substanței decât a apei, în timp ce valorile mai mari decât 1,0 indică faptul că substanțele respective sunt reabsorbite într-o măsură mai mică decât apa sau că sunt secretate în lumenul tubular.

luminală al unei fracțiuni importante din cantitatea de sodiu, asociat cu mecanismul de *cotransport* al numeroaselor principii alimentare, precum glucoza și aminoacizii. Restul de sodiu este transportat din lumenul tubular în celule și prin mecanisme de *contra-transport*, care reabsorb ionii de sodiu și secretă simultan în lumenul tubular alte substanțe, în special ioni de hidrogen. După cum se va vedea în Capitolul 31, secreția tubulară a ionilor de hidrogen reprezintă o etapă importantă a reabsorbției tubulare a bicarbonatului (prin combinarea H^+ cu HCO_3^- se formează H_2CO_3, care apoi disociază în H_2O și CO_2).

Deși forța necesară pentru reabsorbția la nivelul tubulilor proximali a sodiului, clorului și apei este generată de pompa sodiu-potasiu ATP-aza, există unele diferențe între mecanismele care asigură transportul ionilor de sodiu și clor prin membrana luminală la nivelul segmentelor inițiale și terminale ale tubulilor proximali.

În prima jumătate a tubulilor proximali, reabsorbția sodiului se realizează prin cotransport împreună cu glucoza, aminoacizii și cu alți solvați. Însă, în a doua jumătate a tubulilor proximali, cantitatea de glucoză și aminoacizi care trebuie reabsorbită este foarte mică. Ca urmare, la acest nivel reabsorbția ionilor de sodiu se realizează în principal împreună cu cea a ionilor de clor. Concentrația tubulară a clorului în a doua jumătate a tubulilor proximali este relativ înaltă (aproximativ 140 mEq/l) în comparație cu concentrația din segmentele tubulare inițiale (aproximativ 105 mEq/l), deoarece aici reabsorbția sodiului se realizează preferențial împreună cu glucoza, bicarbonatul și cu alți ioni organici, astfel încât soluția rămasă în lumenul tubular proximal este bogată în clor. La nivelul celei de-a doua jumătăți a tubulului proximal, concentrația ridicată a clorului favorizează difuziunea acestui ion prin joncțiunile intercelulare, din lumenul tubular în lichidul interstițial renal. Cantități mici de clor pot fi resorbite și prin canalele specifice pentru clor localizate în membrana celulelor tubulare proximale.

Concentrația diferitelor tipuri de solvați de-a lungul tubulului proximal. În **Figura 28-7** sunt rezumate variațiile concentrațiilor diferitelor tipuri de solvați de-a lungul tubulului proximal. Deși *cantitatea* de sodiu din lichidul tubular scade marcat de-a lungul tubulului proximal, *concentrația* sodiului (și implicit osmolaritatea totală) rămâne relativ constantă, deoarece tubulii proximali sunt atât de permeabili pentru apă încât reabsorbția apei este proporțională cu reabsorbția ionilor de sodiu. Anumite tipuri de solvați de natură organică, de exemplu glucoza, aminoacizii și bicarbonatul, sunt reabsorbiți într-o măsură mult mai mare comparativ cu apa, astfel încât concentrațiile acestora scad marcat pe măsură ce lichidul tubular avansează spre ansa Henle. Concentrațiile altor solvați de natură organică (de exemplu creatinina), care nu sunt reabsorbiți activ, cresc de-a lungul tubulului proximal. După cum se poate deduce din păstrarea constantă a osmolarității, concentrația totală a solvaților rămâne practic aceeași în toate segmentele tubulului proximal datorită permeabilității foarte înalte pentru apă a acestei porțiuni a nefronului.

Secreția de acizi organici și baze organice la nivelul tubulului proximal. Tubulul proximal reprezintă o zonă importantă pentru secreția acizilor organici și a bazelor organice, cum sunt *sărurile biliare, oxalatul, uratul* și *catecolaminele*. Multe dintre aceste substanțe reprezintă produși finali de metabolism care trebuie eliminați rapid din organism prin excreție urinară. La excreția lor rapidă în urină contribuie *secreția* substanțelor în tubulii proximali, *filtrarea* lor glomerulară și reabsorbția tubulară aproape nulă.

Pe lângă produșii finali de metabolism, rinichii secretă numeroase medicamente și toxine potențial nocive, care sunt transportate în lumenul tubular direct prin celulele tubulare, astfel încât se realizează epurarea rapidă a sângelui de aceste substanțe. În cazul anumitor medicamente, precum penicilina și salicilații, clearance-ul renal rapid reprezintă un obstacol în calea menținerii unui nivel terapeutic eficient.

O altă substanță secretată rapid la nivelul tubulilor proximali este acidul para-aminohipuric (PAH). Rata secreției este atât de mare, încât aproximativ 90% din cantitatea de PAH din plasma care circulă prin rinichi este epurată și excretată în urină. Din acest motiv, valoarea clearance-ului PAH poate fi utilizată pentru a estima fluxul plasmatic renal (RPF), după cum se va discuta ulterior.

TRANSPORTUL SOLVAȚILOR ȘI AL APEI ÎN ANSA HENLE

Ansa Henle este alcătuită din trei segmente distincte din punct de vedere funcțional: *segmentul subțire descendent, segmentul subțire al brațului ascendent* și *segmentul gros al brațului*

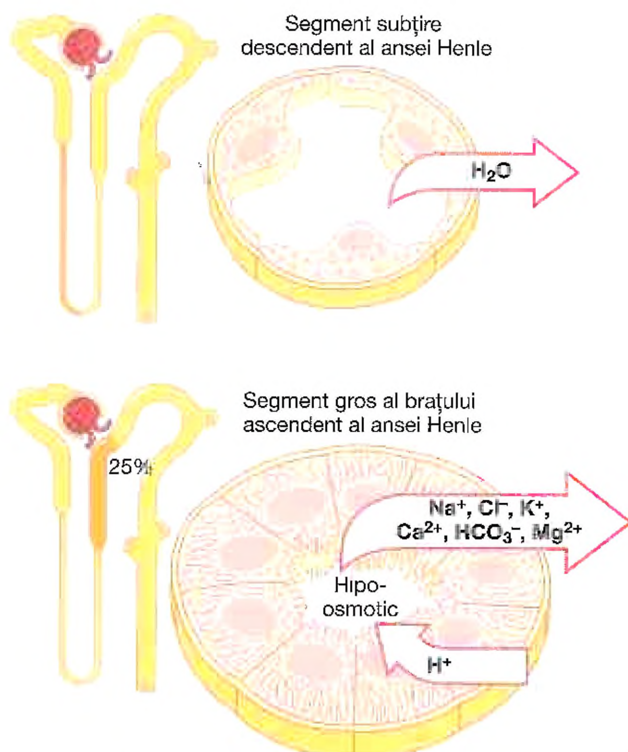


Figura 28-8. Ultrastructura celulară şi caracteristicile cu rol în procesele de transport ale segmentului subţire descendent al ansei Henle (*sus*) şi ale segmentului gros al braţului ascendent al ansei Henle (*jos*). Segmentul subţire descendent al ansei Henle este înalt permeabil pentru apă şi prezintă permeabilitate moderată pentru majoritatea tipurilor de solvaţi, însă celulele de la acest nivel conţin puţine mitocondrii şi astfel intensitatea reabsorbţiei active este foarte redusă sau chiar nulă. La nivelul segmentului gros al braţului ascendent al ansei Henle se reabsorb aproximativ 25% din cantităţile filtrate de sodiu, clor şi potasiu, precum şi cantităţi importante de calciu, bicarbonat şi magneziu. De asemenea, celulele acestui segment tubular secretă ioni de hidrogen în lumenul tubular.

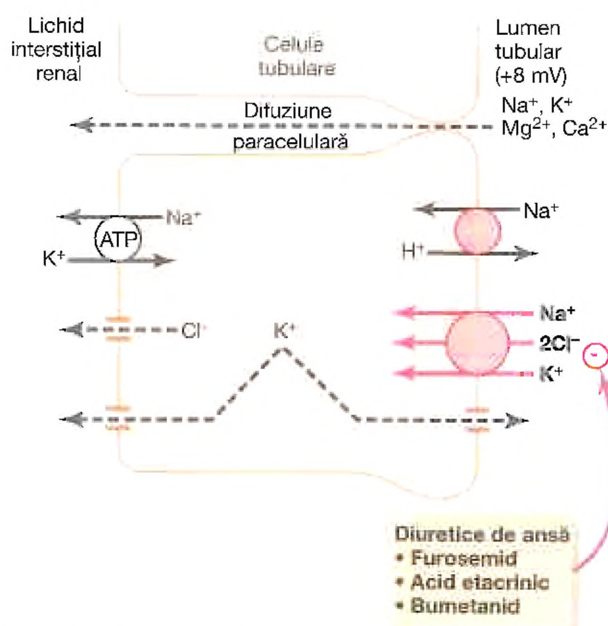


Figura 28-9. Mecanismele cu rol în transportul ionilor de sodiu, clor şi potasiu, care acţionează în celulele epiteliale din segmentul gros al braţului ascendent al ansei Henle. Pompa sodiu-potasiu ATP-aza din membranele celulare bazo-laterale menţine o concentraţie intracelulară scăzută a sodiului şi totodată potenţialul electric negativ intracelular. Sistemul de cotransport 1-sodiu, 2-clor, 1-potasiu din membrana luminală transportă aceste trei tipuri de ioni din lumenul tubular în celule, utilizând energia potenţială eliberată prin difuziunea intracelulară a sodiului în sensul gradientului său de concentraţie. De asemenea, transportul intracelular al ionilor de sodiu este realizat şi de sistemul de contra-transport sodiu-hidrogen. Sarcina netă pozitivă (+8 mV) a lumenului tubular faţă de spaţiul interstiţial forţează difuziunea unor cationi precum Mg^{2+} şi Ca^{2+} din lumen în lichidul interstiţial pe calea paracelulară.

ascendent. După cum sugerează şi numele, membranele tubulare ale segmentelor subţiri sunt fine, fiind alcătuite din celule epiteliale fără margine în perie, care conţin puţine mitocondrii şi prezintă activitate metabolică minimă (**Figura 28-8**).

Segmentul subţire descendent este înalt permeabil pentru apă şi prezintă permeabilitate moderată pentru majoritatea tipurilor de solvaţi, inclusiv pentru uree şi ionii de sodiu. Funcţia acestui segment al nefronului este în principal de a permite difuziunea simplă a substanţelor prin pereţii lui. Aproximativ 20% din apa filtrată este reabsorbită în ansa Henle, iar această reabsorbţie se realizează aproape în totalitate în segmentul subţire descendent. Ambele segmente (subţire şi gros) ale braţului ascendent sunt practic impermeabile pentru apă, o caracteristică importantă în procesul de concentrare a urinei.

Segmentul gros al ansei Henle, care începe aproximativ la jumătatea braţului ascendent, prezintă celule epiteliale voluminoase cu activitate metabolică intensă, care sunt capabile de a realiza reabsorbţia activă a ionilor de sodiu, clor şi potasiu (a se vedea **Figura 28-8**). La nivelul ansei Henle se reabsoarbe aproximativ 25% din cantitatea filtrată de sodiu, clor şi potasiu, iar reabsorbţia se realizează în cea mai mare parte în segmentul gros al braţului ascendent. De asemenea, la acest nivel sunt reabsorbite cantităţi considerabile de ioni de alte tipuri, de exemplu calciu, bicarbonat şi magneziu. Capacitatea de reabsorbţie a segmentului subţire al braţului ascendent este mult mai redusă în comparaţie cu cea a segmentului gros, în timp ce la nivelul segmentului subţire descendent nu sunt reabsorbite cantităţi semnificative de solvaţi.

O componentă cu rol important în reabsorbţia solvaţilor la nivelul segmentului gros al braţului ascendent este reprezentată de pompa sodiu-potasiu ATP-aza, prezentă în membranele bazo-laterale ale celulelor epiteliale. La fel ca şi în tubulii proximali, reabsorbţia altor tipuri de solvaţi în segmentul gros depinde în mare măsură de capacitatea funcţională a acestei pompe, care menţine concentraţia intracelulară redusă a ionilor de sodiu. Este creat astfel un gradient de concentraţie care favorizează deplasarea intracelulară a sodiului din lichidul tubular. *În segmentul gros al braţului ascendent, transportul ionilor de sodiu prin membrana luminală este mediat în principal de un sistem de cotransport triplu 1-sodiu, 2-clor, 1-potasiu* (**Figura 28-9**). Această proteină transportoare din membrana luminală utilizează energia potenţială eliberată în procesul de difuziune intracelulară a sodiului în sensul

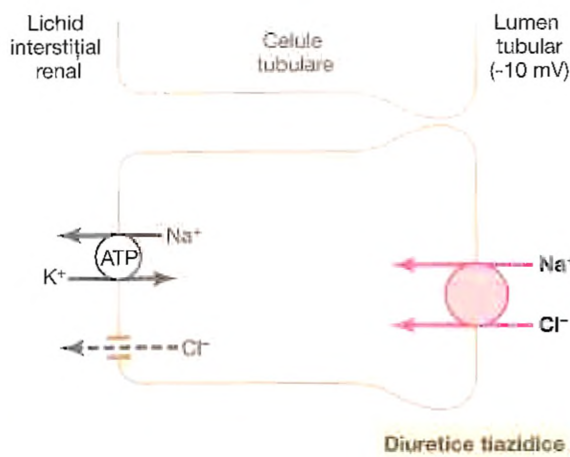


Figura 28-10. Mecanismul de transport pentru ionii de sodiu și clor la nivelul porțiunii inițiale a tubulului distal. Ionii de sodiu și de clor sunt transportați din lumenul tubular în celule de către un sistem de cotransport care este inhibat de diureticele tiazidice. Ionii de sodiu sunt pompați în afara celulelor de către sodiu-potasiu ATP-ază, iar ionii de clor difuzează în lichidul interstițial prin canalele de clor.

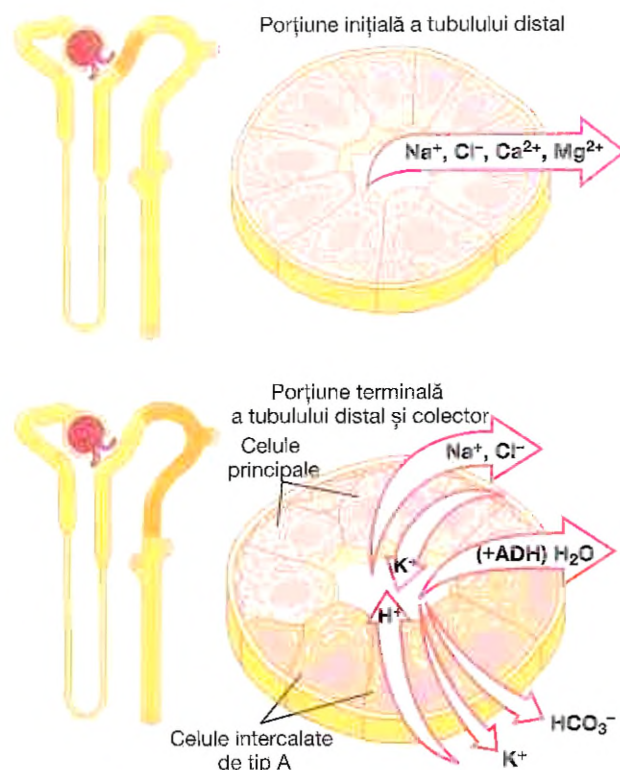


Figura 28-11. Ultrastructura celulară și caracteristicile cu rol în procesele de transport ale porțiunii inițiale și terminale a tubulului distal și tubulului colector. Porțiunea inițială a tubulului distal prezintă multe din caracteristicile segmentului gros al brațului ascendent al ansei Henle, iar la acest nivel se realizează reabsorbția ionilor de sodiu, clor, calciu și magneziu, însă reabsorbția apei și ureei este practic nulă. Porțiunile terminale ale tubulilor distali și segmentele corticale ale tubulilor colectori conțin două tipuri de celule epiteliale - *celulele principale* și *celulele intercalate*. Celulele principale reabsorb ionii de sodiu și secretă în lumenul tubular ioni de potasiu. Celulele intercalate de tip A realizează reabsorbția ionilor de potasiu și bicarbonat din lumenul tubular și secretă ioni de hidrogen. La nivelul acestor segmente tubulare, reabsorbția apei este controlată de nivelul *hormonului antidiuretic*.

gradientului de concentrație pentru a transporta ionii de potasiu în celule împotriva gradientului lor de concentrație.

Segmentul gros al brațului ascendent al ansei Henle reprezintă locul de acțiune al *diureticelor „de ansă" (furosemid, acid etacrinic și bumetanid)*, care toate inhibă funcționarea sistemului de cotransport 1-sodiu, 2-clor, 1-potasiu. Aceste diuretice vor fi prezentate în Capitolul 32.

De asemenea, segmentul gros al brațului ascendent al ansei Henle prezintă și un mecanism de contra-transport sodiu-hidrogen, localizat la nivelul membranei luminale a celulelor epiteliale, care mediază reabsorbția sodiului și secreția hidrogenului în acest segment (a se vedea **Figura 28-9**).

Deoarece valoarea potențialului electric al lumenului tubular este ușor mai mare decât valoarea potențialului electric corespunzător spațiului interstițial, la nivelul segmentului gros al brațului ascendent se realizează reabsorbția importantă a cationilor - de exemplu Mg^{2+}, Ca^{2+}, Na^{+} și K^{+}- pe calea paracelulară. Deși sistemul de cotransport 1-sodiu, 2-clor, 1-potasiu deplasează în celule cantități egale de cationi și anioni, există un ușor grad de retrodifuziune luminală a ionilor de potasiu, care creează o încărcare electrică pozitivă de aproximativ +8 milivolți în lumenul tubular. Această sarcină pozitivă forțează cationii (Mg^{2+} și Ca^{2+}) să difuzeze din lumenul tubular în lichidul interstițial pe cale paracelulară.

Permeabilitatea pentru apă a segmentului gros al brațului ascendent al ansei Henle este practic nulă. Ca urmare, cea mai mare parte a apei care ajunge în acest segment al nefronului rămâne în lumenul tubular, în pofida reabsorbției unor cantități importante de solvați. Pe măsură ce avansează către tubulul distal, gradul de diluție a lichidului din brațul ascendent crește foarte mult, efectul fiind important deoarece permite rinichilor să dilueze sau să concentreze urina în funcție de diferite condiții, după cum se va discuta în detaliu în Cap. 29.

TUBULUL DISTAL

Segmentul gros al brațului ascendent al ansei Henle se continuă cu *tubulul distal.* Porțiunea inițială a tubulului distal formează *macula densa,* un grup de celule epiteliale strâns unite între ele care intră în componența *complexului juxtaglomerular* și asigură controlul prin feed-back al RFG și al fluxului sangvin renal corespunzătoare nefronului respectiv.

Segmentul următor al tubulului distal este foarte contorsionat și prezintă numeroase dintre caracteristicile de reabsorbție ale segmentului gros al brațului ascendent al ansei Henle. Astfel, la nivelul acestui segment contort se realizează reabsorbția intensă a majorității tipurilor de ioni, inclusiv sodiu, potasiu și clor, însă membrana tubulară este practic impermeabilă pentru apă și uree. Din acest motiv, această porțiune tubulară este denumită și *segment de diluție*, deoarece realizează creșterea gradului de diluție a lichidului tubular.

La nivelul porțiunii inițiale a tubulului distal se reabsoarbe aproximativ 5% din cantitatea filtrată de clorură de sodiu. *Sistemul de cotransport sodiu-clor* deplasează clorura de sodiu

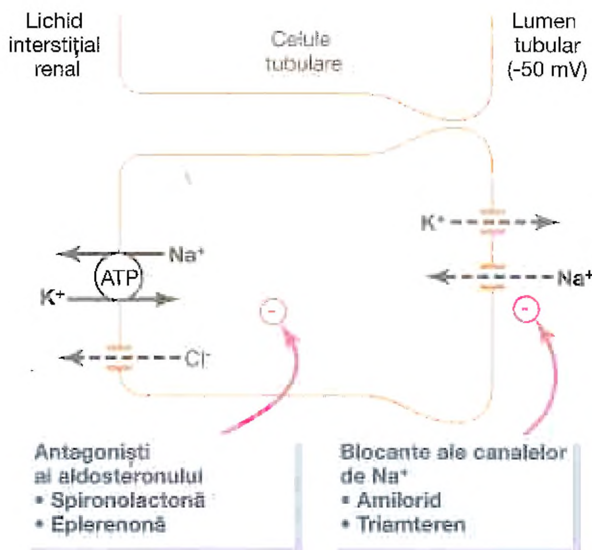


Figura 28-12. Mecanismul reabsorbției clorurii de sodiu și al secreției ionilor de potasiu, prezent în celulele principale din porțiunea terminală a tubulilor distali și din segmentele corticale ale tubulilor colectori. Ionii de sodiu pătrund în celulă prin canale speciale și sunt transportați în spațiul interstițial de pompa sodiu-potasiu ATP-ază. Între antagoniștii aldosteronului și aldosteron există o competiție pentru ocuparea receptorilor celulari specifici, astfel încât acești agenți terapeutici inhibă efectele aldosteronului de stimulare a reabsorbției ionilor de sodiu și a secreției ionilor de potasiu. Blocantele canalelor de sodiu inhibă în mod direct difuziunea sodiului prin aceste canale.

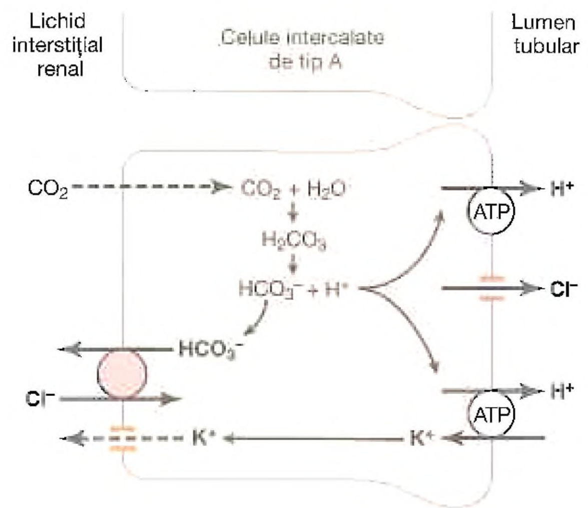
din lumenul tubular în celule, iar pompa sodiu-potasiu ATP-aza transportă ionii de sodiu din celulă în spațiul interstițial, prin membrana bazo-laterală (**Figura 28-10**). Difuziunea ionilor de clor din celulă în lichidul interstițial se realizează prin canalele de clor prezente în membrana bazo-laterală.

Diureticele tiazidice, utilizate pe scară largă în tratamentul unor afecțiuni precum hipertensiunea arterială și insuficiența cardiacă, inhibă mecanismul de cotransport sodiu-clor.

PORȚIUNEA TERMINALĂ A TUBULULUI DISTAL ȘI SEGMENTUL CORTICAL AL TUBULULUI COLECTOR

A doua jumătate a tubulului distal, precum și porțiunea corticală a tubulului colector cu care se continuă, prezintă caracteristici funcționale similare. Din punct de vedere anatomic, aceste segmente tubulare conțin două tipuri de celule - *celule principale* și *celule intercalate* (**Figura 28- 11**). Celulele principale reabsorb sodiul și apa din lumenul tubular și secretă ioni de potasiu în lumen. Celulele intercalate de tip A realizează reabsorbția ionilor de potasiu și secreția ionilor de hidrogen în lumenul tubular.

Celulele principale reabsorb ioni de sodiu și secretă ioni de potasiu. Activitatea de *reabsorbție* a sodiului și de *secreție* a potasiului de către celulele principale depinde de activitatea pompei sodiu-potasiu ATP-aza din membranele bazo-laterale ale acestor celule (**Figura 28-12**). Această pompă menține o concentrație intracelulară scăzută a ionilor de sodiu, astfel încât este favorizată difuziunea sodiului în celule prin anumite canale speciale. Secreția de potasiu (din sânge în lumenul tubular) realizată de celulele principale este un proces în două etape: (1) ionii de potasiu intră în celule datorită activității pompei sodiu-potasiu ATP-aza, care menține o concentrație intracelulară ridicată a potasiului, iar ulterior (2) potasiul din celule difuzează prin membrana luminală în sensul gradientului propriu de concentrație, ajungând în lichidul tubular.



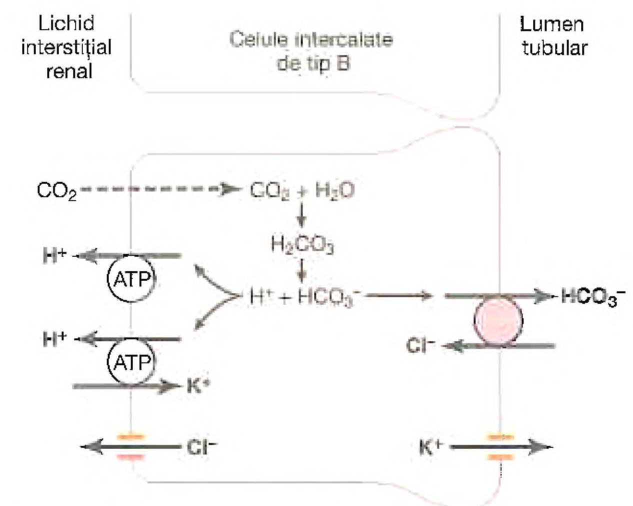


Figura 28-13. Celulele intercalate de tip A și de tip B ale tubulilor colectori. Celulele de tip A prezintă o hidrogen ATP-ază și o hidrogen-potasiu ATP-ază la nivelul membranei luminale, iar în acidoză realizează secreția ionilor de hidrogen concomitent cu reabsorbția ionilor de bicarbonat și potasiu. În celulele de tip B, hidrogen ATP-aza și hidrogen-potasiu ATP-aza sunt localizate la nivelul membranei bazo-laterale, iar în alcaloză realizează reabsorbția ionilor de hidrogen concomitent cu secreția ionilor de bicarbonat și potasiu în lumen.

Celulele principale reprezintă locul principal de acțiune al *diureticelor care economisesc potasiu,* care includ spironolactona, eplerenona, amiloridul și triamterenul. *Spironolactona* și *eplerenona* sunt *antagoniștii ai receptorilor pentru mineralocorticoizi* care se află în competiție cu aldosteronul pentru receptorii specifici de la nivelul celulelor

principale, astfel încât inhibă efectele aldosteronului de stimulare a reabsorbției de sodiu și a secreției de potasiu. *Amiloridul* și *triamterenul* sunt *blocante ale canalelor de sodiu* care inhibă în mod direct pătrunderea ionilor de sodiu în aceste canale localizate în membranele luminale, astfel încât induc scăderea cantității de sodiu care poate fi transportată prin membrana bazo-laterală de către pompa sodiu-potasiu ATP-aza. Acest efect conduce la reducerea transportului intracelular al potasiului și în final la diminuarea secreției ionilor de potasiu în lichidul tubular. Din acest motiv, atât blocantele canalelor de sodiu cât și antagoniștii aldosteronului determină reducerea excreției urinare de potasiu și acționează ca diureticele care economisesc potasiul.

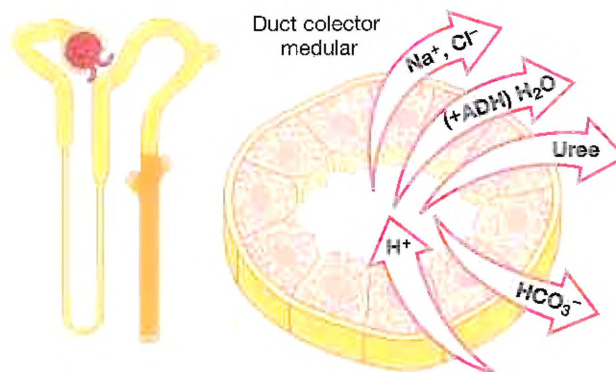


Figura 28-14. Ultrastructura celulară și caracteristicile cu rol în procesele de transport ale ductului colector medular. La nivelul ductelor colectoare medulare se realizează reabsorbția activă a ionilor de sodiu și secreția activă a ionilor de hidrogen, aceste segmente fiind de asemenea permeabile pentru uree, care este reabsorbită din lumenul tubular al acestor segmente. Reabsorbția apei din ductele colectoare medulare este reglată de concentrația hormonului antidiuretic.

La nivelul celulelor intercalate se realizează secreția sau reabsorbția ionilor de hidrogen, bicarbonat și de potasiu. Celulele intercalate joacă un rol major în reglarea echilibrului acido-bazic și reprezintă 30-40% din celulele tubulilor colectori și ale ductelor colectoare. Există două tipuri de celule intercalate, tip A și tip B (**Figura 28-13**). Celulele intercalate de tip A secretă ioni de hidrogen prin intermediul unui sistem de transport hidrogen ATP-ază și al unui sistem de transport hidrogen-potasiu ATP-ază. Ionii de hidrogen sunt generați în spațiul intracelular prin acțiunea anhidrazei carbonice, care determină formarea de acid carbonic din apă și dioxid de carbon, urmată de disocierea acestuia în ioni de hidrogen și ioni bicarbonat. Ionii de hidrogen sunt apoi secretați în lumenul tubular, iar pentru fiecare ion de hidrogen secretat un ion bicarbonat devine disponibil pentru reabsorbție la nivelul membranei bazo-laterale. Celulele intercalate de tip A sunt deosebit de importante în acidoză, realizând eliminarea ionilor de hidrogen concomitent cu reabsorbția ionilor bicarbonat.

Celulele intercalate de tip B au o funcție opusă celulelor de tip A, realizând secreția ionilor de bicarbonat în lumenul tubular și reabsorbția ionilor de hidrogen în alcaloză. La nivelul acestor celule, sistemele de transport pentru hidrogen și bicarbonat sunt localizate pe marginile opuse ale membranei celulare față de celulele de tip A. Ionii de hidrogen sunt transportați activ în afara celulei la nivelul membranei bazo-laterale de către hidrogen ATP-aza, iar ionii bicarbonat sunt secretați în lumen, realizându-se astfel eliminarea excesului de ioni bicarbonat din plasmă în cazul instalării alcalozei.

Acest mecanism este prezentat în detaliu în Capitolul 31. De asemenea, la nivelul celulelor intercalate se realizează și reabsorbția sau secreția ionilor de potasiu, după cum este ilustrat în **Figura 28-13.**

Caracteristicile funcționale ale *porțiunilor terminale ale tubulilor distali* și ale *segmentelor corticale ale tubulilor colectori* pot fi rezumate după cum urmează:

1. Membranele acestor segmente tubulare sunt aproape complet impermeabile pentru uree, la fel ca și în cazul segmentului de diluție din porțiunea inițială a tubului distal; ca urmare, aproape întreaga cantitate de uree care pătrunde în aceste segmente rămâne în lumenul tubular și ajunge în ductul colector, fiind excretată în urină, deși la nivelul segmentelor medulare ale ductelor colectoare se realizează reabsorbția ureei într-o oarecare măsură.
2. Ionii de sodiu sunt reabsorbiți la nivelul ambelor segmente tubulare, iar rata reabsorbției acestora este controlată de diferiți hormoni, în special de aldosteron. Totodată, în lumenul tubular sunt secretați ioni de potasiu din capilarele peritubulare, procesul fiind de asemenea controlat de aldosteron și de alți factori, cum ar fi concentrația extracelulară a ionilor de potasiu.
3. Celulele intercalate de tip A din aceste segmente tubulare secretă cantități crescute de ioni de hidrogen în cazul instalării acidozei, utilizând în acest scop un mecanism de transport activ - hidrogen ATP-aza. Procesul este diferit de secreția activă secundară a ionilor de hidrogen realizată în tubulii proximali, deoarece hidrogen ATP-aza poate secreta ionii de hidrogen împotriva unui gradient foarte mare de concentrație, care ajunge până la 1000 la 1. Diferența este foarte mare față de gradientul de concentrație relativ mic (de 4-10 ori) care poate fi realizat prin secreție activă secundară la nivelul tubulilor proximali. În alcaloză, celulele intercalate de tip B secretă bicarbonat și realizează reabsorbția activă a ionilor de hidrogen. Astfel, celulele intercalate dețin un rol cheie în reglarea echilibrului acido-bazic al lichidelor organismului.
4. Permeabilitatea pentru apă a porțiunii terminale a tubulului distal și a segmentului cortical al ductului colector este controlată de concentrația ADH, hormon denumit și vasopresină. Atunci când nivelurile ADH sunt ridicate, aceste segmente tubulare sunt permeabile pentru apă, însă în absența ADH-ului sunt impermeabile. Această caracteristică specială constituie un mecanism important pentru controlul gradului de diluție sau de concentrație a urinei.

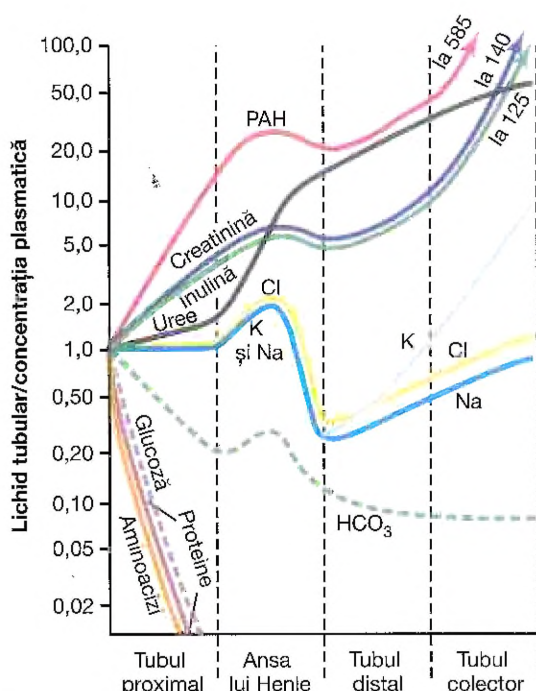


Figura 28-15. Variațiile concentrațiilor medii ale unor substanțe la nivelul diferitelor segmente ale sistemului tubular renal, exprimate în funcție de concentrațiile substanțelor respective în plasmă și în filtratul glomerular. Valoarea 1,0 indică faptul că în lichidul tubular concentrația substanței este egală cu concentrația plasmatică. O valoare mai mică de 1,0 arată că substanța respectivă este reabsorbită într-o măsură mai mare decât apa, în timp ce valorile mai mari decât 1,0 semnifică faptul că reabsorbția tubulară a substanțelor respective se realizează în proporție mai mică în comparație cu apa, sau că aceste substanțe sunt secretate în lumenul tubular.

DUCTUL COLECTOR MEDULAR

Deși la nivelul ductelor colectoare medulare se reabsoarbe mai puțin de 10% din cantitatea de apă și sodiu filtrată glomerular, aceste segmente tubulare reprezintă locul final de procesare a urinei și ca urmare dețin un rol extrem de important în determinarea debitului urinar final de apă și solvați.

Celulele epiteliale din ductele colectoare au formă aproape cuboidă, prezintă suprafețe netede și conțin relativ puține mitocondrii (**Figura 28-14**). Caracteristicile speciale ale acestor segmente tubulare sunt următoarele:

1. Permeabilitatea pentru apă a ductelor colectoare medulare este reglată de nivelul ADH-ului. Atunci când nivelul ADH-ului este ridicat, apa este intens reabsorbită în interstițiul medular renal, astfel încât volumul urinar scade, iar concentrațiile urinare ale majorității tipurilor de solvați cresc.
2. Spre deosebire de segmentul cortical al tubulului colector, ductul colector medular este permeabil pentru uree, iar la acest nivel există *sisteme de transport* speciale *pentru uree* care facilitează difuziunea acesteia prin membranele luminale și bazo-laterale. Ca urmare, o parte din ureea tubulară este reabsorbită în interstițiul medular, contribuind astfel la creșterea osmolalității acestei regiuni și implicit la capacitatea generală a rinichilor de a forma urină concentrată. Acest proces este discutat în Capitolul 29.
3. Celulele epiteliale din ductele colectoare medulare sunt capabile de a secreta ioni de hidrogen împotriva unui gradient de concentrație înalt, la fel ca și celulele din segmentele corticale ale tubulilor colectori. Așadar, ductele colectoare medulare dețin un rol cheie în reglarea echilibrului acido-bazic.

PRIVIRE DE ANSAMBLU ASUPRA CONCENTRAȚIILOR DIFERITELOR TIPURI DE SOLVAȚI ÎNREGISTRATE LA NIVELUL FIECĂRUI SEGMENT TUBULAR

Concentrația în lichidul tubular a unui anumit tip de solvat depinde de raportul dintre gradul de reabsorbție a solvatului respectiv și gradul de reabsorbție a apei. Dacă reabsorbția apei este mai mare, concentrația substanței crește. Dacă însă substanța se reabsoarbe într-o proporție mai mare decât apa, atunci crește gradul de diluție al acesteia în lichidul tubular.

În **Figura 28-15** sunt prezentate concentrațiile mai multor substanțe determinate în diferite segmente tubulare. Toate valorile numerice din această figură reprezintă raportul dintre concentrația în lichidul tubular și concentrația plasmatică pentru o anumită substanță. Dacă se consideră că nivelul plasmatic al unei substanțe este constant, orice variație a acestui raport reflectă variațiile concentrației în lichidul tubular.

Pe măsură ce filtratul avansează prin sistemul tubular, valoarea raportului devine mai mare ca 1 dacă reabsorbția apei depășește reabsorbția tipului respectiv de solvat, sau dacă se realizează secreția netă a acestuia în lichidul tubular. Dacă valoarea raportului concentrațiilor devine progresiv mai mică de 1, aceasta înseamnă că reabsorbția solvatului se realizează în proporție mai mare comparativ cu apa.

Substanțele reprezentate în partea superioară a **Figurii 28-15**, de exemplu creatinina, sunt puternic concentrate în urină. În general, aceste substanțe nu sunt importante pentru organism, iar rinichii s-au adaptat astfel încât reabsorbția lor este scăzută sau nulă, sau chiar asigură secreția lor tubulară, ceea ce permite excreția în urină a unor cantități deosebit de mari. În mod contrar, substanțele reprezentate în partea inferioară a figurii, de exemplu glucoza și aminoacizii, sunt intens reabsorbite; conservarea în organism a acestor substanțe este importantă, astfel încât eliminarea lor urinară este deosebit de redusă.

Intensitatea procesului de reabsorbție tubulară a apei poate fi determinată prin măsurarea raportului între concentrațiile tubulară și plasmatică ale inulinei. Inulina, un polizaharid utilizat pentru măsurarea RFG, nu este reabsorbită sau secretată în tubulii renali. În consecință, variațiile concentrației inulinei la nivelul diferitelor segmente ale tubulilor renali reflectă variațiile cantității de apă din lichidul tubular.

De exemplu, valoarea raportului între concentrația tubulară și concentrația plasmatică ale inulinei crește până la valoarea

3 în porțiunea terminală a tubulului proximal, ceea ce arată că la acest nivel valoarea concentrației inulinei este de trei ori mai mare în lichidul tubular decât în plasmă și în filtratul glomerular. Deoarece inulina nu este nici secretată și nici reabsorbită în/din tubuli, valoarea 3 a raportului concentrațiilor tubulară și plasmatică semnifică faptul că numai o treime din cantitatea de apă filtrată rămâne în tubulii renali, iar două treimi sunt reabsorbite pe măsură ce lichidul tubular avansează prin tubulul proximal. În porțiunile terminale ale ductelor colectoare, raportul concentrațiilor crește până la aproximativ 125 (a se vedea **Figura 28-15**), ceea ce înseamnă că numai 1/125 din cantitatea filtrată de apă rămâne în tubuli, iar peste 99% este reabsorbită.

REGLAREA REABSORBȚIEI TUBULARE

Deoarece menținerea unui echilibru precis între reabsorbția tubulară și filtrarea glomerulară este esențială, atât în cazul reglării reabsorbției tubulare cât și al reglării filtrării glomerulare există numeroase mecanisme de control de tip nervos, hormonal și local. O particularitate importantă a procesului de reabsorbție tubulară este reprezentată de faptul că reglarea reabsorbției anumitor solvați se poate realiza independent, în special prin intervenția mecanismelor hormonale de control.

ECHILIBRUL GLOMERULO-TUBULAR – RATA REABSORBȚIEI CREȘTE CA RĂSPUNS LA CREȘTEREA ÎNCĂRCĂRII TUBULARE

Unul dintre mecanismele fundamentale cu rol în controlul reabsorbției tubulare este reprezentat de capacitatea intrinsecă a tubulilor renali de a crește ratele de reabsorbție ca răspuns la creșterea încărcării tubulare (creșterea influxului tubular). Acest fenomen este denumit *echilibru glomerulo-tubular*. De exemplu, dacă RFG crește de la 125 ml/min la 150 ml/min, valoarea absolută a ratei de reabsorbție la nivelul tubulului proximal crește de asemenea de la aproximativ 81 ml/min (65% din RFG) la aproximativ 97,5 ml/min (65% din noua RFG). Așadar, noțiunea de echilibru glomerulo-tubular se referă la faptul că rata totală de reabsorbție crește proporțional cu încărcarea tubulară filtrată, chiar dacă procentajul din RFG reabsorbit la nivelul tubulilor proximali rămâne relativ constant, în jurul valorii de 65%.

Echilibrul glomerulo-tubular este prezent într-o măsură oarecare și la nivelul celorlalte segmente tubulare, în special la nivelul anselor Henle. Mecanismele precise care stau la baza acestui proces nu sunt complet înțelese, însă este probabil ca variațiile forțelor fizice din tubulii renali și din spațiul interstițial înconjurător să dețină un anumit rol, după cum va fi discutat ulterior. Este însă clar faptul că mecanismele cu rol în păstrarea echilibrului glomerulo-tubular pot acționa independent de acțiunile hormonale, fiind demonstrabile în cazul rinichilor complet izolați de organism sau chiar prin studiul unor tubuli proximali izolați.

Importanța echilibrului glomerulo-tubular constă în faptul că previne supraîncărcarea segmentelor tubulare distale atunci

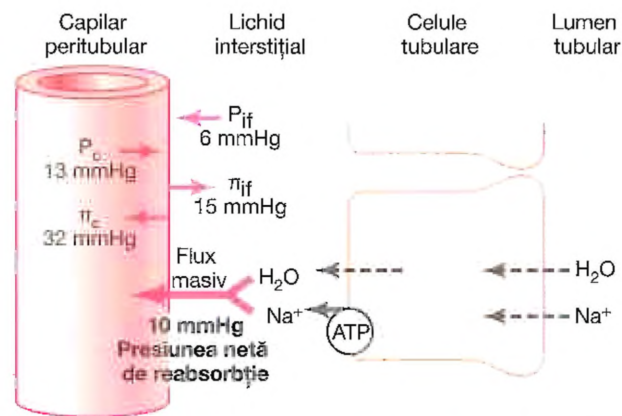


Figura 28-16. Privire de ansamblu asupra forțelor hidrostatice și coloid-osmotice care influențează reabsorbția lichidiană în capilarele peritubulare. Valorile numerice ilustrate reprezintă estimări ale valorilor normale ale presiunilor la ființele umane. Presiunea netă de reabsorbție are în mod normal valoarea de aproximativ 10 mmHg, determinând reabsorbția lichidului și a solvaților în capilarele peritubulare pe măsură ce aceste substanțe sunt transportate în lichidul tubular. ATP, adenozin trifosfat; P_c, presiunea hidrostatică din capilarele peritubulare; P_{if}, presiunea hidrostatică din lichidul interstițial; π_c, presiunea coloid-osmotică din capilarele peritubulare; π_{if}, presiunea coloid-osmotică din lichidul interstițial.

când RFG crește. Echilibrul glomerulo-tubular acționează ca o linie de apărare suplimentară și tamponează efectele variațiilor spontane ale RFG asupra debitului urinar (prima linie de apărare, despre care s-a discutat anterior, este reprezentată de mecanismele locale de autoreglare - în special de mecanismul de feedback tubulo-glomerular - care previn variațiile mari ale RFG). Acționând împreună, mecanismele de autoreglare și echilibrul glomerulo-tubular împiedică variațiile importante ale fluxului lichidian în tubulii distali, care pot surveni în cazul modificării presiunii arteriale sau când se produc alte perturbări care ar altera homeostazia sodiului și volumelor hidrice.

FORȚELE FIZICE CARE ACȚIONEAZĂ ÎN CAPILARELE PERITUBULARE ȘI ÎN LICHIDUL INTERSTIȚIAL RENAL

Intensitatea proceselor de reabsorbție care se desfășoară la nivelul capilarelor peritubulare se află sub controlul forțelor hidrostatice și coloid-osmotice, la fel cum rata filtrării în capilarele glomerulare este controlată de aceleași tipuri de forțe fizice. Variațiile intensității reabsorbției la nivelul capilarelor peritubulare influențează la rândul lor presiunile hidrostatică și coloid-osmotică din interstițiul renal și în acest fel influențează reabsorbția apei și a solvaților din tubulii renali.

Valorile normale ale forțelor fizice și ale ratei de reabsorbție. Pe măsură ce filtratul glomerular avansează prin tubulii renali, în mod normal se reabsoarbe o fracțiune de peste 99% din cantitatea de apă și din cantitățile corespunzătoare ale majorității tipurilor de solvați. Lichidul și electroliții sunt inițial reabsorbiți din tubuli în interstițiul

Tabelul 28-2 Factori care pot influența reabsorbția capilară peritubulară

$\uparrow P_c \rightarrow \downarrow$ Reabsorbția
- $\downarrow R_A \rightarrow \uparrow P_c$
- $\downarrow R_E \rightarrow \uparrow P_c$
- $\uparrow$ Presiunea arterială $\rightarrow \uparrow P_c$

$\uparrow \pi_c \rightarrow \uparrow$ Reabsorbția
- $\uparrow \pi_A \rightarrow \uparrow \pi_c$
- $\uparrow FF \rightarrow \uparrow \pi_c$

$\uparrow K_f \rightarrow \uparrow$ Reabsorbția

FF, fracțiunea de filtrare; K_f, coeficientul de filtrare corespunzător membranelor capilarelor peritubulare; P_c, presiunea hidrostatică din capilarele peritubulare; π_A, presiunea coloid-osmotică în plasma arterială; π_c, presiunea coloid-osmotică în capilarele peritubulare; R_A și R_E, rezistențele la nivelul arteriolelor aferente și respectiv eferente.

renal, iar de la acest nivel ajung în capilarele peritubulare. Rata normală de reabsorbție la nivelul capilarelor peritubulare are valoarea de aproximativ 124 ml/min.

Calculul ratei reabsorbției prin membranele capilarelor glomerulare se poate realiza cu ajutorul formulei:

$$\text{Reabsorbție} = K_f \times \text{Forța netă de reabsorbție}$$

Forța netă de reabsorbție reprezintă suma forțelor hidrostatice și coloid-osmotice care acționează la nivelul capilarelor peritubulare, favorizând reabsorbția sau opunându-se acestui proces. Aceste forțe includ (1) presiunea hidrostatică din interiorul capilarelor peritubulare (presiunea hidrostatică din capilarele peritubulare [P_c]), care se opune reabsorbției; (2) presiunea hidrostatică din spațiul interstițial renal (P_{if}) din exteriorul capilarelor peritubulare, care favorizează reabsorbția; (3) presiunea coloid-osmotică exercitată de proteinele plasmatice din capilarele peritubulare (π_c), care favorizează reabsorbția; și (4) presiunea coloid-osmotică a proteinelor din lichidul interstițial renal (π_{if}) care se opune reabsorbției.

În **Figura 28-16** sunt prezentate valorile aproximative ale forțelor care favorizează sau se opun procesului de reabsorbție tubulară. Deoarece valoarea medie normală a presiunii hidrostatice din capilarele peritubulare este de aproximativ 13 mmHg, iar valoarea medie a presiunii hidrostatice din lichidul interstițial renal este de 6 mmHg, există un gradient pozitiv de presiune hidrostatică ce are valoarea de aproximativ 7 mmHg și care este orientat dinspre capilarele peritubulare către lichidul interstițial, astfel încât se opune reabsorbției de fluid. Acest gradient este mult contrabalansat de presiunile coloid-osmotice care favorizează reabsorbția. Valoarea presiunii coloid-osmotice plasmatice, care favorizează reabsorbția, este de aproximativ 32 mmHg, iar valoarea presiunii coloid-osmotice interstițiale, care se opune reabsorbției, este de 15 mmHg, astfel încât există un gradient de presiune coloid-osmotică de aproximativ 17 mmHg, care favorizează reabsorbția. Ca urmare, prin scăderea valorii forței hidrostatice nete care se opune reabsorbției (7 mmHg) din valoarea forței coloid-osmotice nete care favorizează reabsorbția (17 mmHg), se obține valoarea de 10 mmHg corespunzătoare forței nete de reabsorbție. Această valoare

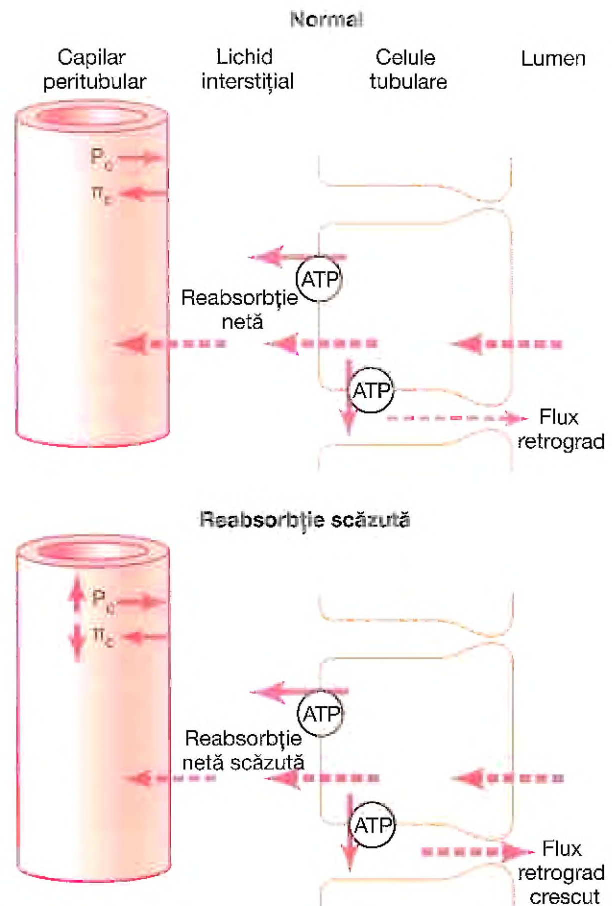


Figura 28-17. Reabsorbția la nivelul tubulilor proximali și a capilarelor peritubulare în condiții normale (*sus*) și atunci când intensitatea procesului este redusă (*jos*) din cauza creșterii presiunii hidrostatice intracapilare (P_C) sau a scăderii presiunii coloid-osmotice din capilarele peritubulare (π_c). Scăderea reabsorbției în capilarele peritubulare conduce la scăderea ratei nete de reabsorbție a solvaților și apei prin creșterea cantităților de solvați și apă care retrodifuzează în lumenul tubular prin joncțiunile strânse dintre celulele epiteliale tubulare, în special la nivelul tubulilor proximali.

este crescută și este similară cu cea găsită în cazul capilarelor glomerulare, însă cu direcție opusă.

Celălalt factor care contribuie la menținerea ratei înalte de reabsorbție a lichidului în capilarele peritubulare este reprezentat de valoarea ridicată a coeficientului de filtrare (K_f), care se datorează conductivității hidraulice ridicate și suprafeței mari a membranelor capilarelor peritubulare. Deoarece valoarea normală a ratei de reabsorbție este de aproximativ 124 ml/min, iar valoarea presiunii nete de reabsorbție este de 10 mmHg, valoarea normală pentru K_f este de aproximativ 12,4 ml/min/mmHg.

Reglarea forțelor fizice care acționează în capilarele peritubulare. Cei doi factori determinanți ai procesului de reabsorbție în capilarele peritubulare, care sunt influențați în mod direct de variațiile hemodinamicii renale, sunt reprezentați de presiunile hidrostatică și coloid-osmotică din capilarele peritubulare. *Presiunea hidrostatică intracapilară peritubulară peritubulară* este influențată de *presiunea arterială* și *de*

rezistența arteriolelor aferentă și eferentă astfel: (1) Creșterile presiunii arteriale determină creșterea presiunii hidrostatice intracapilare și implicit reducerea ratei reabsorbției. Acest efect este contracarat într-o oarecare măsură de mecanismele de autoreglare, care mențin la un nivel relativ constant atât fluxul sangvin renal cât și valorile presiunilor hidrostatice din interiorul vaselor renale. (2) O creștere a rezistenței la nivelul arteriolelor aferentă și/sau eferentă reduce presiunea hidrostatică capilară peritubulară, astfel încât determină creșterea ratei de reabsorbție. Deși constricția arteriolelor eferente induce creșterea presiunii hidrostatice în capilarele glomerulare, aceasta conduce la scăderea presiunii hidrostatice în capilarele peritubulare.

Al doilea factor determinant principal al intensității procesului de reabsorbție în capilarele peritubulare este reprezentat de *presiunea coloid-osmotică* a plasmei din aceste capilare; creșterea presiunii coloid-osmotice este urmată de creșterea ratei de reabsorbție în capilarele peritubulare. *Presiunea coloid-osmotică din capilarele peritubulare este influențată de* (1) *presiunea coloid-osmotică a plasmei din circulația sistemică* (creșterea concentrației proteinelor plasmatice la nivelul circulației sistemice conduce la creșterea presiunii coloid-osmotice în capilarele peritubulare, astfel încât determină creșterea ratei reabsorbției) și de (2) *fracțiunea de filtrare* (cu cât aceasta este mai mare, cu atât crește mai mult cantitatea de plasmă filtrată la nivel glomerular și în consecință cu atât mai ridicată va fi concentrația proteinelor în plasma rămasă în lumenul vascular). Așadar, creșterea fracțiunii de filtrare determină de asemenea creșterea ratei de reabsorbție în capilarele peritubulare. Deoarece fracțiunea de filtrare este definită prin raportul RFG / fluxul plasmatic renal (RPF), creșterea fracțiunii de filtrare poate surveni prin creșterea RFG sau prin scăderea fluxului plasmatic renal (RPF). Anumite substanțe care determină vasoconstricție renală, precum angiotensina II, induc creșterea reabsorbției în capilarele peritubulare prin scăderea fluxului plasmatic renal (RPF) și prin creșterea fracțiunii de filtrare, după cum se va discuta ulterior.

Variațiile coeficientului de filtrare K_f influențează de asemenea rata reabsorbției, deoarece valoarea acestui parametru reprezintă o măsură a permeabilității și a ariei suprafeței de schimb corespunzătoare membranelor capilarelor peritubulare. Creșterile K_f conduc la creșterea reabsorbției, în timp ce reducerea K_f este urmată de scăderea ratei reabsorbției în capilarele peritubulare. Valoarea K_f rămâne însă constantă în majoritatea stărilor fiziologice ale organismului. În **Tabelul 28-2** sunt prezentați factorii care influențează rata procesului de reabsorbție în capilarele peritubulare.

Presiunile hidrostatică și coloid-osmotică din interstițiul renal. Nu în ultimul rând, variațiile forțelor fizice care acționează în interiorul capilarelor peritubulare influențează rata reabsorbției tubulare prin modificarea forțelor fizice care acționează în spațiul interstițial renal peritubular. De exemplu, scăderea forței de reabsorbție prin membranele capilarelor peritubulare, determinată fie de creșterea presiunii hidrostatice intracapilare fie de scăderea presiunii coloid-osmotice intracapilare, conduce la diminuarea transportului de lichid și solvați din spațiul interstițial în capilarele peritubulare. Acest efect determină creșterea presiunii hidrostatice și scăderea presiunii coloid-osmotice în lichidul interstițial din cauza creșterii gradului de diluție a proteinelor din interstițiul renal. În final se ajunge la scăderea reabsorbției nete de lichid din tubulii renali în spațiul interstițial, în special la nivelul tubulilor proximali.

Mecanismele prin care variațiile presiunilor hidrostatică și coloid-osmotică din interstițiu influențează reabsorbția tubulară pot fi înțelese prin analiza căilor de reabsorbție a apei și solvaților (**Figura 28-17**). După pătrunderea solvaților în canalele intercelulare sau în interstițiul renal prin transport activ sau prin difuziune pasivă, apa este atrasă din lumenul tubular în spațiul interstițial prin mecanism osmotic. Odată ajunși în spațiile interstițiale, solvații și apa pot fi preluați de capilarele peritubulare sau pot difuza retrograd în lumenul tubular prin joncțiunile dintre celulele epiteliale. La nivelul tubulilor proximali, așa-numitele joncțiuni „strânse" dintre celulele epiteliale sunt în realitate permeabile, astfel încât prin acestea se poate realiza difuziunea bidirecțională a unei cantități mari de sodiu. Datorită ratei normale înalte de reabsorbție în capilarele peritubulare, deplasarea netă a apei și solvaților se realizează înspre acestea și numai cantități reduse retrodifuzează în lumenul tubular. Când însă intensitatea reabsorbției în capilarele peritubulare se reduce, are loc creșterea presiunii hidrostatice interstițiale și a cantității de

Tabelul 28-3 Hormoni care reglează reabsorbția tubulară

Hormon	Situs de acțiune	Efecte
Aldosteron	Tubulul și ductul colector	↑ reabsorbția NaCl, H_2O, ↑ secreția K^+, ↑ secreția H^+
Angiotensina II	Tubulul proximal, segmentul gros al brațului ascendent al ansei Henle/ tubulul distal, tubulul colector	↑ reabsorbția NaCl, H_2O, ↑ secreția H^+
Hormonul antidiuretic	Tubulul distal/ tubulul colector și ductul colector	↑ reabsorbția H_2O
Peptidul natriuretic atrial	Tubulul distal/ tubulul colector și ductul colector	↓ reabsorbția NaCl
Parathormonul	Tubulul proximal, segmentul gros al brațului ascendent al ansei Henle/ tubulul distal	↓ reabsorbția PO_4, ↑ reabsorbția Ca^{2+}

solvați și apă care retrodifuzează în lumenul tubular, astfel încât rata netă a reabsorbției scade (Figura 28-17).

În cazul în care intensitatea procesului de reabsorbție în capilarele peritubulare crește peste valoarea normală, este valabilă situația opusă. Creșterea inițială a reabsorbției în capilarele peritubulare conduce la scăderea presiunii hidrostatice interstițiale și la creșterea presiunii coloid-osmotice interstițiale. Aceste două forțe favorizează deplasarea lichidului și solvaților din lumenul tubular în spațiul interstițial; ca urmare, are loc diminuarea retrodifuziunii apei și a solvaților în lumenul tubular și creșterea reabsorbției tubulare nete.

Așadar, prin variațiile presiunilor hidrostatică și coloid-osmotică de la nivelul spațiului interstițial renal, transportul apei și al solvaților de către capilarele peritubulare este strâns corelat cu reabsorbția netă a apei și solvaților din lumenul tubular în interstițiu. Ca urmare, *forțele care determină creșterea intensității reabsorbției în capilarele peritubulare determină în general și creșterea reabsorbției din tubulii renali. În mod contrar, variațiile hemodinamicii renale care inhibă reabsorbția în capilarele peritubulare determină și inhibiția reabsorbției tubulare a apei și solvaților.*

EFECTELE PRESIUNII ARTERIALE ASUPRA DEBITULUI URINAR – MECANISMELE NATRIUREZEI DE PRESIUNE ȘI ALE DIUREZEI DE PRESIUNE

Chiar și creșterile ușoare ale presiunii arteriale determină creșterea marcată a excreției urinare de sodiu și apă, efectele fiind denumite *natriureză de presiune* și respectiv *diureză de presiune*. Datorită acțiunii mecanismelor de autoreglare descrise în Capitolul 27, creșterea presiunii arteriale în intervalul cuprins între 75 și 160 mmHg are de obicei numai un efect minim asupra fluxului sangvin renal și asupra RFG. Amplificarea ușoară a RFG care are loc contribuie numai parțial la efectul creșterii presiunii arteriale asupra debitului urinar. Atunci când autoreglarea RFG este alterată, situație întâlnită frecvent în bolile renale, creșterile presiunii arteriale determină creșteri mult mai mari ale RFG.

Un al doilea efect al creșterii presiunii în artera renală, care conduce la creșterea debitului urinar, este reprezentat de scăderea procentajului din cantitatea filtrată de sodiu și apă care este reabsorbită din tubulii renali. Mecanismele fiziologice ale acestui efect includ creșterea ușoară a presiunii hidrostatice din capilarele peritubulare, în special la nivelul vaselor drepte (vasa recta) din medulara renală, urmată de creșterea presiunii hidrostatice interstițiale. După cum s-a discutat anterior, atunci când presiunea în artera renală devine mai mare, creșterea consecutivă a presiunii hidrostatice interstițiale renale amplifică retrodifuziunea ionilor de sodiu în lumenul tubular, astfel încât scade reabsorbția netă a sodiului și apei și crește debitul urinar.

Un al treilea factor care favorizează natriureză de presiune și diureza de presiune este reprezentat de scăderea formării de angiotensină II. Angiotensina II determină creșterea reabsorbției tubulare a ionilor de sodiu, iar totodată stimulează secreția de aldosteron, urmată de accentuarea reabsorbției sodiului. Ca urmare, scăderea formării de angiotensină II, întâlnită în cazul creșterii presiunii arteriale, contribuie la reducerea reabsorbției tubulare a sodiului.

CONTROLUL HORMONAL AL REABSORBȚIEI TUBULARE

Reglarea cu exactitate a volumelor lichidiene și a concentrațiilor solvaților presupune excreția renală cu rate variabile a solvaților și apei, iar uneori este necesar ca excreția apei și a solvaților să se realizeze independent una de alta. De exemplu, atunci când aportul de potasiu crește, rinichii trebuie să excrete o cantitate mai mare de potasiu și totodată să mențină nivelul normal al excreției sodiului și altor electroliți. În mod similar, atunci când aportul de sodiu este modificat, excreția urinară de sodiu trebuie ajustată fără a modifica semnificativ ratele de excreție ale celorlalți electroliți. Această specificitate a reabsorbției tubulare pentru apă și pentru diferiți electroliți este asigurată prin intervenția anumitor hormoni. În Tabelul 28-3 sunt prezentați cei mai importanți hormoni cu rol în reglarea reabsorbției tubulare, locurile principale de acțiune ale acestora la nivelul tubulilor renali, precum și efectele lor asupra excreției de apă și solvați. Unii dintre acești hormoni vor fi discutați detaliat în Capitolele 29 și 30, iar în următoarele câteva paragrafe sunt trecute în revistă acțiunile acestora la nivelul tubulilor renali.

Aldosteronul determină creșterea reabsorbției ionilor de sodiu și a secreției ionilor de potasiu. Aldosteronul, hormon secretat de celulele zonei glomerulare a cortexului suprarenalian, este un factor reglator important al reabsorbției ionilor de sodiu și al secreției ionilor de potasiu și de hidrogen la nivelul tubulilor renali. *Locul principal de acțiune al aldosteronului este reprezentat de receptorii de la nivelul celulelor principale din segmentele corticale ale tubulilor colectori.* Mecanismul prin care aldosteronul determină

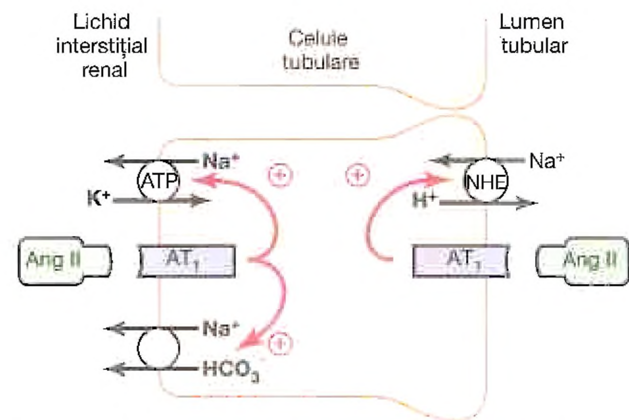


Figura 28-18. Efectele directe ale angiotensinei II (*Ang II*) de creștere a reabsorbției sodiului la nivelul tubulilor proximali. Ang II stimulează sistemul antiporter sodiu-hidrogen (*NHE*) din membrana luminală și sistemul de transport sodiu-potasiu ATP-ază, precum și sistemul de cotransport sodiu-bicarbonat din membrana bazo-laterală. Aceste efecte ale Ang II sunt probabil prezente și în alte segmente ale tubulilor renali, inclusiv la nivelul ansei Henle, tubulului distal și tubulului colector.

creșterea reabsorbției sodiului și totodată amplifică secreția de potasiu este reprezentat de stimularea activității pompei sodiu-potasiu ATP-aza din membranele bazo-laterale ale celulelor principale. De asemenea, aldosteronul induce creșterea permeabilității pentru sodiu la nivelul membranelor luminale. Mecanismele celulare care stau la baza acțiunilor aldosteronului vor fi discutate în Capitolul 78.

Cei mai importanți stimuli ai secreției de aldosteron sunt (1) creștere concentrației potasiului în lichidul extracelular și (2) creșterea nivelurilor angiotensinei II, care apar în mod tipic în afecțiuni asociate cu depleție de sodiu și volum sau cu presiune arterială scăzută. Amplificarea secreției de aldosteron asociată acestor afecțiuni determină retenție de sodiu și apă la nivel renal, ceea ce contribuie la creșterea volumului lichidului extracelular și la restabilirea valorilor normale ale presiunii arteriale.

În absența aldosteronului, întâlnită în distrucția completă a glandelor suprarenale sau în insuficiența corticosuprarenaliană (*boala Addison*), are loc pierderea marcată de sodiu și acumularea în organism a ionilor de potasiu. În mod contrar, hipersecreția de aldosteron, întâlnită la pacienții cu tumori ale glandelor suprarenale (*sindromul Conn*), se asociază cu retenție de sodiu și cu scăderea concentrației plasmatice a potasiului, cauzată parțial de secreția excesivă a potasiului la nivel renal. Deși în mod normal homeostazia zilnică a sodiului poate fi menținută atât timp cât există un nivel minim de aldosteron, incapacitatea de a regla în mod corespunzător

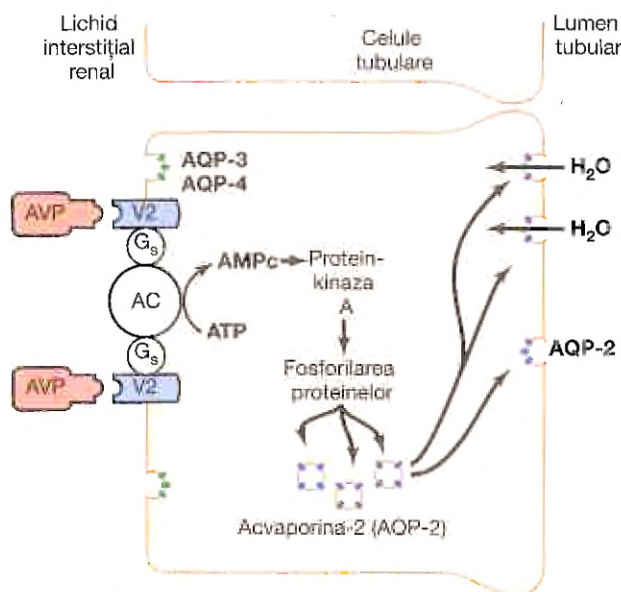


Figura 28-19. Mecanismul de acțiune al arginin-vasopresinei (*AVP*) la nivelul celulelor epiteliale ale porțiunilor terminale ale tubulilor distali, tubulilor colectori și ductelor colectoare. AVP se leagă de receptorii V_2, care sunt cuplați cu proteine G stimulatoare (G_s) ce activează adenilat-ciclaza (*AC*) și stimulează sinteza de adenozin monofosfat ciclic (AMP_c). Se produce activarea protein-kinazei A și fosforilarea proteinelor intracelulare, ceea ce determină deplasarea acvaporinei-2 (*AQP-2*) la nivelul suprafețelor luminale ale membranelor celulare. Moleculele de AQP-2 fuzionează, formând canale apoase. La nivelul porțiunii bazo-laterale a membranei celulare există alte tipuri de acvaporine, *AQP-3* și *AQP-4*, care äermit apei să difuzeze în afara celulelor, însă aceste acvaporine nu par a fi reglate de *AVP*.

secreția de aldosteron afectează marcat excreția renală de potasiu și concentrația potasiului în lichidele organismului. Așadar, aldosteronul deține un rol mai important în reglarea concentrației potasiului decât în reglarea nivelului ionilor de sodiu.

Angiotensina II induce creșterea reabsorbției de sodiu și apă. Dintre hormonii care determină retenție de sodiu, angiotensina II este probabil hormonul cu acțiunea cea mai intensă. După cum s-a discutat în Capitolul 19, formarea angiotensinei II crește în situațiile asociate cu hipotensiune arterială și/sau cu scăderea volumului extracelular, de exemplu în timpul episoadelor hemoragice sau atunci când există pierderi hidro-saline importante din organism prin sudorație excesivă sau diaree severă. Creșterea formării de angiotensină II contribuie la normalizarea presiunii arteriale și a volumului extracelular prin amplificarea reabsorbției tubulare a sodiului și apei secundară producerii a trei efecte principale:

1. *Angiotensina II stimulează secreția de aldosteron*, care determină creșterea reabsorbției ionilor de sodiu.
2. *Angiotensina II produce constricția arteriolelor eferente*, astfel încât induce creșterea reabsorbției de sodiu și apă prin efect dublu. În primul rând, constricția arteriolei eferente determină reducerea presiunii hidrostatice în capilarele peritubulare, urmată de creșterea ratei nete a reabsorbției tubulare, în special la nivelul tubulilor proximali. În al doilea rând, constricția arteriolei eferente, prin reducerea fluxului sangvin renal, conduce la mărirea fracțiunii de filtrare glomerulară, cu creșterea concentrației proteinelor și deci a presiunii coloid-osmotice în capilarele peritubulare; acest mecanism amplifică forța de reabsorbție în capilarele peritubulare și astfel intensifică reabsorbția tubulară a sodiului și apei.
3. *Angiotensina II stimulează în mod direct reabsorbția sodiului la nivelul tubulilor proximali, anselor Henle, tubulilor distali și tubulilor colectori.* Unul dintre aceste efecte directe este reprezentat de stimularea pompei sodiu-potasiu ATP-aza din membranele bazo-laterale ale celulelor epiteliale tubulare. Un alt efect constă în stimularea mecanismului de schimb sodiu-hidrogen care acționează la nivelul membranei luminale, în special în tubulii proximali. Un al treilea efect al angiotensinei II constă în stimularea sistemului de cotransport sodiu-bicarbonat de la nivelul membranei bazo-laterale (**Figura 28-18**).

Așadar, angiotensina II stimulează transportul ionilor de sodiu atât prin membranele luminale cât și prin membranele bazo-laterale ale celulelor epiteliale în toate segmentele tubulare renale. Datorită acestor acțiuni multiple, creșterea nivelului de angiotensină II este urmată de retenția marcată de sodiu și apă la nivel renal. Astfel, angiotensina II deține un rol esențial în adaptarea organismului la variații mari ale aportului de sodiu fără modificarea importantă a volumului extracelular și a tensiunii arteriale, după cum va fi discutat în Capitolul 30.

Concomitent cu creșterea reabsorbției tubulare a sodiului, efectele vasoconstrictoare ale angiotensinei II asupra arteriolelor eferente contribuie de asemenea la menținerea unei excreții normale a cataboliților, precum ureea și creatinina, a căror excreție este dependentă în principal de existența unei RFG adecvate. Astfel, creșterea formării de angiotensină II permite rinichilor să rețină sodiu și apă fără a se produce și retenția produșilor finali de metabolism.

Hormonul antidiuretic (ADH) determină creșterea reabsorbției tubulare a apei. Acțiunea cea mai importantă a ADH-ului la nivel renal este reprezentată de creșterea permeabilității pentru apă a celulelor epiteliale din tubulii distali, tubulii colectori și ductele colectoare. Acest efect contribuie la retenția apei în organism în situația deshidratării. În absența ADH-ului, permeabilitatea pentru apă a tubulilor distali și a ductelor colectoare este redusă, astfel încât rinichii excretă cantități mari de urină diluată, boală denumită *diabet insipid*. Așadar, acțiunile ADH-ului reprezintă un element cheie în controlul gradului de diluție sau de concentrare a urinei, după cum se va vedea în Capitolele 29 și 76.

ADH-ul se leagă de *receptori V_2* specifici - prezenți în porțiunile terminale ale tubulilor distali, în tubulii colectori și în ductele colectoare - și determină creșterea sintezei de adenozin monofosfat ciclic și activarea unor protein-kinaze (**Figura 28-19**). Este stimulată astfel deplasarea unei proteine intracelulare, denumită *acvaporina-2 (AQP-2)* la nivelul suprafețelor luminale ale membranelor celulelor epiteliale tubulare. Are loc un proces de agregare a moleculelor de AQP-2 care fuzionează cu membrana celulară prin procesul de exocitoză, formând *canale apoase* care permit difuziunea rapidă a apei în interiorul celulelor. La nivelul porțiunii bazolaterale a membranei celulare există și alte tipuri de acvaporine, denumite AQP-3 și AQP-4, care asigură o cale pentru deplasarea rapidă a apei ce iese din celule în spațiul interstițial, însă se presupune că sinteza și activitatea acestor proteine nu sunt reglate de ADH. Creșterile cronice ale nivelului ADH conduc la amplificarea formării de AQP-2 în celulele tubulare renale prin stimularea transcripției genei corespunzătoare AQP-2. Atunci când concentrația de ADH scade, moleculele de AQP-2 sunt transferate înapoi în citoplasma celulară, proces urmat de dispariția canalelor apoase din membrana luminală și de scăderea consecutivă a permeabilității acesteia pentru apă. Aceste acțiuni celulare ale ADH-ului sunt discutate în detaliu în Capitolul 76.

Peptidul natriuretic atrial produce scăderea reabsorbției de sodiu și apă. Când celule specifice ale atriilor cardiace sunt destinse din cauza expansiunii volumului plasmatic și a creșterii presiunii sangvine atriale, ele secretă un peptid numit *peptid natriuretic atrial (ANP)*. Creșterea nivelului acestui peptid determină în mod direct inhibiția reabsorbției de sodiu și apă la nivelul tubulilor renali, în special la nivelul ductelor colectoare. ANP determină de asemenea inhibarea secreției

Tabelul 28-4 Utilizarea clearance-ului pentru cuantificarea funcției renale

Termen	Ecuație	Unități
Rata clearance-ului	$C_s = \frac{U_s \times V}{P_s}$	ml/min
Rata filtrării glomerulare (RFG)	$RFG = \frac{U_{inulină} \times V}{P_{inulină}}$	
Raportul ratelor de clearance	Raportul ratelor de clearance $= \frac{C_s}{C_{inulină}}$	nici una
Fluxul renal plasmatic eficient (ERPF)	$ERPF = C_{PAH} = \frac{U_{PAH} \times V}{P_{PAH}}$	ml/min
Fluxul plasmatic renal (RPF)	$RPF = \frac{C_{PAH}}{E_{PAH}} = \frac{(U_{PAH} \times V/P_{PAH})}{(P_{PAH} - V_{PAH})/P_{PAH}}$ $= \frac{U_{PAH} \times V}{P_{PAH} - V_{PAH}}$	ml/min
Fluxul sangvin renal (RBF)	$RBF = \frac{RPF}{1 - \text{Hematocrit}}$	ml/min
Rata de excreție	Rata de excreție $= U_s \times V$	mg/min, mmol/min, sau mEq/min
Rata de reabsorbție	Rata de reabsorbție = Cantitatea filtrată – Rata excreției $= (RFG \times P_s) - (U_s \times V)$	mg/min, mmol/min, sau mEq/min
Rata de secreție	Rata de secreție = Rata excreției - Cantitatea filtrată	mg/min, mmol/min, sau mEq/min

C_s, rata clearance-ului substanței „s"; E_{PAH}, rata de extracție a PAH; ERPF, fluxul renal plasmatic eficient; RFG, rata filtrării glomerulare; P, concentrația plasmatică; PAH, acid para-aminohipuric; P_{PAH}, concentrația PAH în artera renală; RBF, fluxul sangvin renal; RPF, fluxul plasmatic renal; S, substanță; U, concentrația urinară; V, debitul urinar; V_{PAH}, concentrația PAH în vena renală.

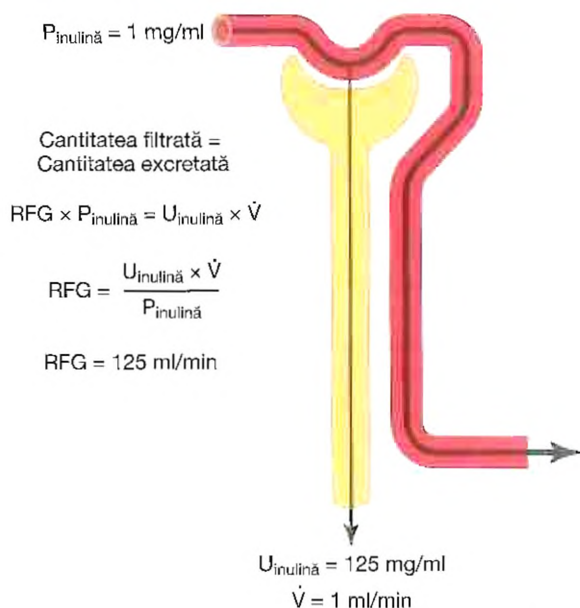


Figura 28-20. Măsurarea ratei de filtrare glomerulară (*RFG*) utilizând clearance-ul renal al inulinei. Inulina este filtrată liber la nivelul capilarelor glomerulare, însă nu este reabsorbită din tubulii renali. $P_{inulină}$, concentrația plasmatică a inulinei; $U_{inulină}$, concentrația urinară a inulinei; V, debitul urinar.

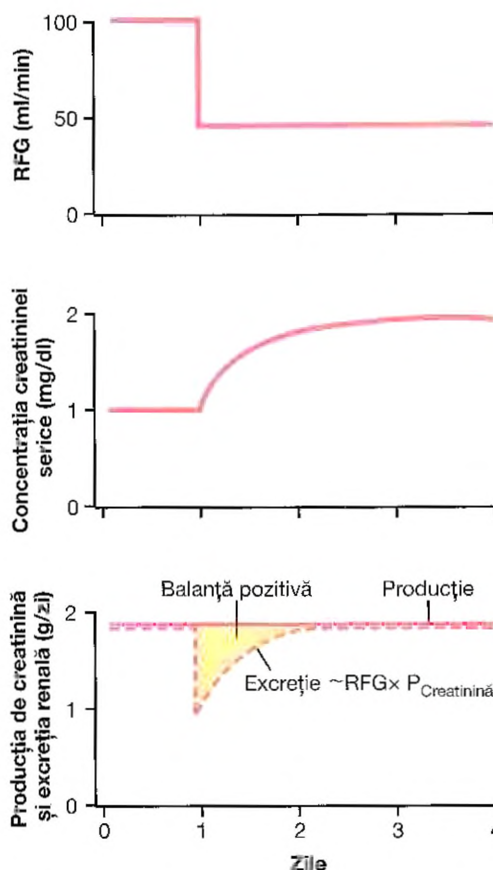


Figura 28-21. Efectul scăderii ratei de filtrare glomerulară (*RFG*) cu 50% asupra concentrației plasmatice a creatininei și asupra ratei de excreție a creatininei, atunci când producția de creatinină rămâne constantă. $P_{Creatinină}$, concentrația plasmatică a creatininei.

de renină și consecutiv formarea de angiotensină II, ceea ce conduce la scăderea ratei reabsorbției tubulare. Reducerea reabsorbției de sodiu și apă este urmată de creșterea excreției urinare a sodiului și a apei, ceea ce contribuie la normalizarea volumului sangvin circulant.

Nivelurile ANP cresc semnificativ în insuficiența cardiacă congestivă, situație în care apare distensia atriilor ca urmare a deteriorării funcției de pompă a ventriculilor. Creșterea nivelului de ANP contribuie la reducerea retenției de sodiu și apă care apare în insuficiența cardiacă.

Parathormonul (PTH) determină creșterea reabsorbției ionilor de calciu. Hormonul paratiroidian este unul dintre cei mai importanți hormoni din organism implicați în reglarea homeostaziei calciului. Principala acțiune a acestuia la nivel renal este reprezentată de creșterea reabsorbției tubulare a ionilor de calciu, în special din tubulii distali și probabil din ansele Henle. De asemenea, hormonul paratiroidian are și alte acțiuni, care includ inhibiția reabsorbției ionilor fosfat la nivelul tubulilor proximali și stimularea reabsorbției ionilor de magneziu la nivelul anselor Henle, după cum se va vedea în Capitolul 30.

ACTIVAREA SISTEMULUI NERVOS SIMPATIC ESTE URMATĂ DE CREȘTEREA REABSORBȚIEI IONILOR DE SODIU

Activarea puternică a sistemului nervos simpatic conduce la diminuarea excreției de sodiu și apă prin constricția arteriolelor renale, urmată de reducerea RFG. Chiar și o activitate simpatică redusă determină scăderea excreției de sodiu și apă prin creșterea reabsorbției ionilor de sodiu la nivelul tubulilor proximali, a segmentului gros al brațului ascendent al ansei Henle și probabil la nivelul porțiunilor mai distale ale sistemului tubular renal. Aceasta se produce prin activarea receptorilor α-adrenergici de la nivelul celulelor epiteliale tubulare.

Stimularea sistemului nervos simpatic este urmată și de eliberarea de renină și de creșterea formării de angiotensină II, a cărei acțiune contribuie la amplificarea reabsorbției tubulare a ionilor de sodiu și implicit la scăderea excreției urinare a acestui electrolit.

UTILIZAREA METODELOR DE CLEARANCE PENTRU CUANTIFICAREA FUNCȚIEI RENALE

Ratele de „epurare" plasmatică (de curățare a plasmei de anumite substanțe) corespunzătoare anumitor compuși pot fi utilizate pentru cuantificarea eficacității cu care rinichii excretă diferite substanțe (**Tabelul 28-4**). Prin definiție, *clearance-ul renal al unei substanțe reprezintă volumul de plasmă din care substanța este complet epurată de către rinichi într-o unitate de timp.*

Deși nu există un anumit volum de plasmă din care substanța este *complet* epurată, determinarea clearance-ului renal reprezintă o metodă utilă de cuantificare a funcției excretorii renale. Această metodă poate fi utilizată atât pentru

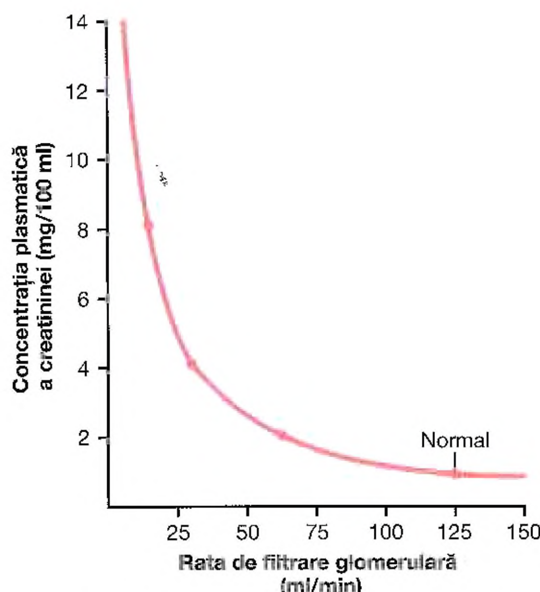


Figura 28-22. Relaţia aproximativă dintre rata filtrării glomerulare (RFG) şi concentraţia plasmatică a creatininei în condiţii de echilibru. Scăderea cu 50% a RFG determină creşterea concentraţiei plasmatice a creatininei de două ori faţă de normal, cu condiţia ca producţia de creatinină în organism să rămână constantă.

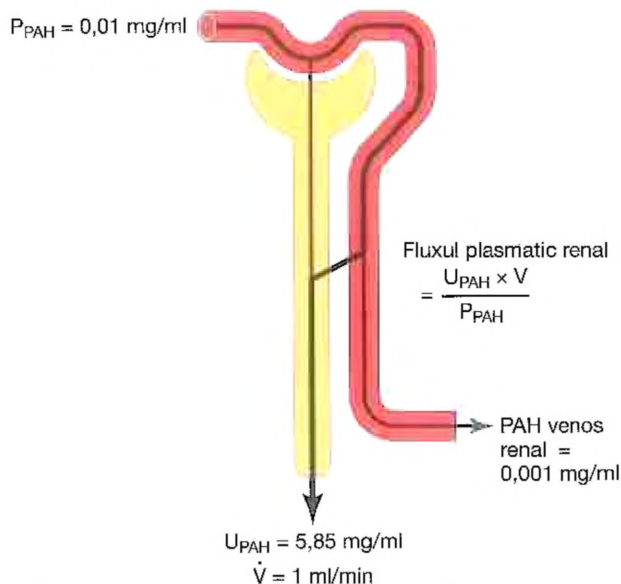


Figura 28-23. Măsurarea fluxului plasmatic renal utilizând clearance-ul renal al acidului para-aminohipuric (*PAH*). PAH este filtrat liber la nivel glomerular şi este de asemenea secretat din circulaţia capilară peritubulară în lumenul tubular. Cantitatea de PAH conţinută în plasma din artera renală este aproximativ egală cu cantitatea de PAH excretată în urină. Ca urmare, fluxul plasmatic renal poate fi calculat şi ca fiind egal cu clearance-ul PAH. Pentru o acurateţe mai mare, se poate realiza corecţia pentru fracţiunea din cantitatea de PAH rămasă în sângele care părăseşte rinichii. P_{PAH}, concentraţia PAH în plasma din artera renală; U_{PAH}, concentraţia urinară a PAH; V, debitul urinar.

cuantificarea fluxului sangvin renal cât şi pentru evaluarea filtrării glomerulare, a reabsorbţiei tubulare şi a secreţiei tubulare.

Următorul exemplu ilustrează noţiunea de clearance: dacă în fiecare mililitru de plasmă care circulă prin rinichi există 1 miligram dintr-o anumită substanţă, iar dacă în fiecare minut este excretată în urină o cantitate de 1 miligram din această substanţă, atunci în fiecare minut 1 ml de plasmă este epurată de substanţa respectivă. Aşadar, clearance-ul se referă la volumul de plasmă care conţine o cantitate de substanţă egală cu cantitatea excretată în urină într-o unitate de timp. În termeni matematici,

$$C_s \times P_s = U_s \times V$$

unde C_s reprezintă rata de clearance a substanţei s, P_s reprezintă concentraţia plasmatică a substanţei, U_s reprezintă concentraţia urinară a substanţei, iar V este debitul urinar. Prin rearanjarea termenilor ecuaţiei, clearance-ul poate fi exprimat astfel:

$$C_s = \frac{U_s \times V}{P_s}$$

Prin urmare, clearance-ul renal al unei substanţe se calculează ţinând cont de rata excreţiei urinare pentru acea substanţă (Us x V), care se împarte la concentraţia plasmatică a substanţei.

CLEARANCE-UL INULINEI POATE FI UTILIZAT PENTRU ESTIMAREA RFG

Dacă o substanţă este filtrată liber (adică la fel ca şi apa) şi nu este reabsorbită sau secretată la nivelul tubulilor renali, atunci rata cu care substanţa respectivă este excretată în urină ($U_s \times V$) este egală cu rata de filtrare glomerulară (RFG x P_s). Astfel,

$$RFG \times P_s = U_s \times V$$

Aşadar, conform formulei de mai jos, RFG este identic cu clearance-ul substanţei respective:

$$RFG = \frac{U_s \cdot V}{P_s} = C_s$$

O substanţă care îndeplineşte aceste criterii este *inulina*, o substanţă de natură polizaharidică, cu greutate moleculară de aproximativ 5200. Aceasta nu este produsă de organism, ci este extrasă din rădăcinile anumitor plante, iar pentru măsurarea RFG la un pacient trebuie administrată intravenos.

În **Figura 28-20** este prezentată procesarea renală a inulinei. În acest exemplu, concentraţia plasmatică a inulinei este de 1 mg/ml, concentraţia urinară este de 125 mg/ml, iar valoarea debitului urinar este de 1 ml/min. Aşadar, în urină se acumulează în fiecare minut 125 mg de inulină. Clearance-ul inulinei se calculează ca fiind rata de excreţie urinară a inulinei împărţită la concentraţia plasmatică a substanţei, iar valoarea

obținută este de 125 ml/min. Astfel, pentru excreția urinară a cantității menționate de inulină, este necesar ca o cantitate de 125 ml de plasmă să fie filtrată și să străbată rinichiul.

Inulina nu este unica substanță care poate fi utilizată pentru determinarea RFG. Alte substanțe care au fost utilizate în practica medicală în acest scop sunt *iotalamatul radioactiv* și *creatinina*.

CLEARANCE-UL CREATININEI ȘI CONCENTRAȚIA PLASMATICĂ A CREATININEI SUNT PARAMETRII CARE POT FI UTILIZAȚI PENTRU ESTIMAREA RFG

Creatinina reprezintă un produs secundar al metabolismului muscular și este epurată din lichidele organismului aproape în întregime prin filtrare glomerulară. Ca urmare, clearance-ul creatininei poate fi de asemenea utilizat pentru evaluarea RFG. Deoarece măsurarea clearance-ului creatininei nu presupune administrarea intravenoasă a acestei substanțe, metoda este mult mai des utilizată pentru estimarea RFG în practica clinică în comparație cu clearance-ul inulinei. Creatinina nu reprezintă însă un marker perfect pentru măsurarea RFG, deoarece este secretată în cantitate mică în lumenul tubular, astfel încât cantitatea excretată de creatinină este ușor mai mare decât cantitatea filtrată. În mod normal, atunci când se măsoară nivelul plasmatic al creatininei există o mică eroare, care conduce la supraestimarea acestei valori; întâmplător, cele două erori tind să se anuleze reciproc. Ca urmare, clearance-ul creatininei reprezintă o estimare rezonabilă a RFG.

Există cazuri în care nu este posibilă practic recoltarea urinei unui pacient pentru măsurarea clearance-ului creatininei (C_{Cr}). O aproximare a *variațiilor* RFG poate fi însă obținută prin simpla măsurare a nivelului plasmatic al creatininei (P_{Cr}), care este invers proporțional cu RFG:

$$RFG \approx CCr = \frac{U_{Cr} \cdot \dot{V}}{P_{Cr}}$$

Dacă RFG scade brusc cu 50%, inițial excreția renală de creatinină se va reduce la jumătate, ceea ce conduce la acumularea creatininei în organism și la creșterea concentrației sale plasmatice. Concentrația plasmatică a creatininei va continua să crească până când cantitatea filtrată de creatinină (P_{Cr} x RFG) și excreția de creatinină (U_{Cr} x V) revin la normal, cu restabilirea echilibrului între producția și eliminarea acestei substanțe. Echilibrul este restabilit atunci când concentrația plasmatică a creatininei crește de aproximativ două ori față de valoarea normală, după cum se observă în **Figura 28-21**.

Dacă RFG scade la un sfert față de normal, concentrația plasmatică a creatininei ar trebui să crească de aproximativ 4 ori față de valoarea normală, iar o reducere a RFG la 1/8 din valoarea normală determină în mod normal creșterea nivelului plasmatic al creatininei de aproximativ 8 ori. Așadar, în condiții de echilibru, rata de excreție a creatininei este egală cu rata de producție, în pofida scăderii RFG. Menținerea unei rate normale de excreție a creatininei se realizează însă cu prețul creșterii nivelului plasmatic al acesteia, după cum se observă în **Figura 28-22**.

CLEARANCE-UL PAH POATE FI UTILIZAT PENTRU ESTIMAREA FLUXULUI PLASMATIC RENAL

În mod teoretic, dacă o substanță este *complet* epurată din plasmă, valoarea clearance-ului substanței respective este egală cu valoarea fluxului plasmatic renal total (RPF). Cu alte cuvinte, cantitatea de substanță transportată de circulația sangvină la nivel renal (RPF x P_s) este egală cu cantitatea excretată în urină (U_s x V). Așadar, valoarea RPF se poate calcula conform formulei

$$RPF = \frac{U_s \times \dot{V}}{P_s} = C_s$$

Deoarece RFG reprezintă numai aproximativ 20% din fluxul plasmatic total, o substanță care este complet epurată din plasmă trebuie să fie excretată nu doar prin filtrare glomerulară, ci și prin secreție tubulară (**Figura 28-23**). Nu se cunoaște nicio substanță care să fie epurată de către rinichi *în totalitate*. Există însă o substanță, acidul para-aminohipuric (PAH), care este epurată din plasmă în proporție de aproximativ 90%. Ca urmare, clearance-ul PAH poate fi utilizat pentru aproximarea RPF. Pentru creșterea gradului de acuratețe, se poate efectua corecția corespunzătoare fracțiunii din cantitatea de PAH care rămâne în sângele ce părăsește rinichii. Procentajul din cantitatea de PAH îndepărtat din sânge este cunoscut sub denumirea de *raport de extracție a PAH*, iar valoarea medie a acestuia este de aproximativ 90% în cazul unor rinichi care funcționează normal. În afecțiunile renale însă, valoarea acestui raport de extracție poate scădea din cauza incapacității tubulilor lezați de a secreta PAH în lichidul tubular.

Urmează un exemplu de calcul al RPF. Se consideră că nivelul plasmatic al PAH este de 0,01 mg/ml, concentrația urinară este de 5,85 mg/ml, iar debitul urinar este de 1 ml/min. Clearance-ul PAH se poate calcula prin împărțirea ratei de excreție urinară a PAH (5,85 mg/ml x 1 ml/min) la concentrația plasmatică a PAH (0,01 mg/ml). Se obține valoarea de 585 ml/min.

Dacă raportul de extracție a PAH este de 90%, fluxul plasmatic renal efectiv se calculează prin împărțirea valorii de 585 ml/min la 0,9, obținându-se valoarea de 650 ml/min. Așadar, fluxul plasmatic renal total se calculează conform formulei

$$\text{Fluxul plasmatic renal total} = \frac{\text{Clearance-ul PAH}}{\text{Raportul de extracție a PAH}}$$

Raportul de extracție (E_{PAH}) se calculează prin împărțirea diferenței între concentrația PAH în artera renală (P_{PAH}) și concentrația PAH în vena renală (V_{PAH}) la concentrația PAH în artera renală:

$$E_{PAH} = \frac{P_{PAH} - V_{PAH}}{P_{PAH}}$$

Fluxul sangvin renal total se poate calcula ținând cont de valoarea fluxului plasmatic renal total și de valoarea hematocritului (procentajul din sânge care corespunde eritrocitelor). Dacă valoarea hematocritului este de 0,45, iar valoarea fluxului plasmatic renal total este de 650 ml/min, atunci fluxul sangvin total la nivelul ambilor rinichi este 650/(1-0,45), adică 1182 ml/min.

FRACȚIUNEA FILTRATĂ SE CALCULEAZĂ CA RAPORT ÎNTRE RFG ÎMPĂRȚITĂ LA RPF

Pentru a calcula fracțiunea filtrată (FF), care este partea de plasmă ce filtrează prin membrana glomerulară, trebuie cunoscute mai întâi fluxul plasmatic renal (RPF) exprimat prin Cl PAH = 650 ml/min și filtrarea glomerulară RFG care este 125 ml/min (clearance-ul inulinei). Valoarea fracțiunii filtrate este:

$$FF = RFG / RPF = 125 / 650 = 0,19 = 19\%$$

CALCULUL REABSORBȚIEI SAU SECREȚIEI TUBULARE CU AJUTORUL VALORILOR DIFERITELOR TIPURI DE CLEARANCE

Când pentru o anumită substanță se cunosc ratele de filtrare glomerulară și de excreție renală, se poate calcula dacă la nivelul tubulilor renali se realizează reabsorbția netă sau secreția netă a substanței respective. De exemplu, dacă rata excreției substanței (U_s x V) este mai mică decât cantitatea filtrată de substanță (RFG x P_s), aceasta înseamnă că o parte din cantitatea de substanță a fost reabsorbită din tubulii renali.

În mod contrar, dacă rata de excreție a substanței este mai mare decât cantitatea filtrată, atunci rata excreției urinare reprezintă suma dintre rata filtrării glomerulare și rata secreției tubulare.

Următorul exemplu arată modul de calcul al reabsorbției tubulare. Se consideră că în cazul unui pacient au fost obținute următoarele valori ale analizelor de laborator:

Debitul urinar = 1 ml/min

Concentrația urinară a sodiului (U_{Na}) = 70 mEq/l = 70 μEq/ml

Concentrația plasmatică a sodiului = 140 mEq/l = 140 μEq/ml

RFG (clearance-ul inulinei) = 100 ml/min

În acest exemplu, cantitatea filtrată de sodiu este RFG x P_{Na}, sau 100 ml/min x 140 μEq/ml = 14.000 μEq/min. Excreția urinară de sodiu (U_{Na} x debitul urinar) este de 70 μEq/min. Ca urmare, valoarea reabsorbției tubulare a sodiului este egală cu diferența dintre cantitatea filtrată și excreția urinară, adică 14.000 μEq/min - 70 μEq/min = 13.930 μEq/min.

Comparații între clearance-ul inulinei și valorile clearance-ului diferitelor tipuri de solvați. În urma comparării clearance-ului unei anumite substanțe cu clearance-ul inulinei, care reprezintă o estimare a RFG, pot fi efectuate următoarele generalizări: (1) atunci când clearance-ul substanței este egal cu cel al inulinei, substanța prezintă doar filtrare glomerulară, fără a fi nici reabsorbită și nici secretată în tubulii renali; (2) în cazul în care clearance-ul substanței este mai mic decât clearance-ul inulinei, înseamnă că substanța a fost reabsorbită la nivelul tubulilor nefronilor; și (3) dacă valoarea clearance-ului substanței este mai mare decât cea a clearance-ului inulinei, substanța este secretată de tubulii nefronului. Mai jos sunt prezentate valorile aproximative ale clearance-ului pentru inulină și pentru anumite substanțe excretate în mod normal de rinichi:

Substanță	Valoarea clearance-ului (ml/min)
Glucoză	0
Sodiu	0,9
Clor	1,3
Potasiu	12
Fosfat	25
Inulină	125
Creatinină	140

Bibliografie

Al-Awqati Q, Gao XB: Differentiation of intercalated cells in the kidney. Physiology (Bethesda) 26:266, 2011.

Alexander RT, Dimke H, Cordat E: Proximal tubular NHEs: sodium, protons and calcium? Am J Physiol Renal Physiol 305:F229, 2013.

Ares GR, Caceres PS, Ortiz PA: Molecular regulation of NKCC2 in the thick ascending limb. Am J Physiol Renal Physiol 301:F1143, 2011.

Arroyo JP, Ronzaud C, Lagnaz D, et al: Aldosterone paradox: differential regulation of ion transport in distal nephron. Physiology (Bethesda) 26:115, 2011.

Breton S, Brown D: Regulation of luminal acidification by the V-ATPase. Physiology (Bethesda) 28:318, 2013.

Bröer S: Amino acid transport across mammalian intestinal and renal epithelia. Physiol Rev 88:249, 2008.

Christensen EI, Birn H, Storm T, et al: Endocytic receptors in the renal proximal tubule. Physiology (Bethesda) 27:223, 2012.

Féraille E, Doucet A: Sodium-potassium-adenosine-triphosphatase–dependent sodium transport in the kidney: hormonal control. Physiol Rev 81:345, 2001.

Ferrannini E, Solini A: SGLT2 inhibition in diabetes mellitus: rationale and clinical prospects. Nat Rev Endocrinol 8:495, 2012.

Gamba G, Wang W, Schild L: Sodium chloride transport in the loop of Henle, distal convoluted tubule and collecting duct. In: Alpern RJ, Caplan MJ, Moe OW (eds): Seldin Giebisch's The Kidney—Physiology and Pathophysiology, 5th ed. London: Academic Press, 2013.

Hall JE, Brands MW: The renin-angiotensin-aldosterone system: renal mechanisms and circulatory homeostasis. In: Seldin DW, Giebisch G (eds): The Kidney—Physiology and Pathophysiology, 3rd ed. New York: Raven Press, 2000.

Hall JE, Granger JP, do Carmo JM, et al: Hypertension: physiology and pathophysiology. Compr Physiol 2:2393, 2012.

Hamilton KL, Devor DC: Basolateral membrane K^+ channels in renal epithelial cells. Am J Physiol Renal Physiol 302:F1069, 2012.

Hamm L, Hering-Smith KS, Nakhoul NL: Acid-base and potassium homeostasis. Semin Nephrol 33:257, 2013.
Kellenberger S, Schild L: Epithelial sodium channel/degenerin family of ion channels: a variety of functions for a shared structure. Physiol Rev 82:735, 2002.
Klein JD, Blount MA, Sands JM: Molecular mechanisms of urea transport in health and disease. Pflugers Arch 464:561, 2012.
Kohan DE: Role of collecting duct endothelin in control of renal function and blood pressure. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 305:R659, 2013.
Nielsen S, Frøkiær J, Marples D, et al: Aquaporins in the kidney: from molecules to medicine. Physiol Rev 82:205, 2002.
Palmer LG, Frindt G: Aldosterone and potassium secretion by the cortical collecting duct. Kidney Int 57:1324, 2000.
Reilly RF, Ellison DH: Mammalian distal tubule: physiology, pathophysiology, and molecular anatomy. Physiol Rev 80:277, 2000.
Rossier BC, Staub O, Hummler E: Genetic dissection of sodium and potassium transport along the aldosterone-sensitive distal nephron: importance in the control of blood pressure and hypertension. FEBS Lett 587:1929, 2013.
Russell JM: Sodium-potassium-chloride cotransport. Physiol Rev 80: 211, 2000.
Schafer JA: Abnormal regulation of ENaC: syndromes of salt retention and salt wasting by the collecting duct. Am J Physiol Renal Physiol 283:F221, 2002.
Staruschenko A: Regulation of transport in the connecting tubule and cortical collecting duct. Compr Physiol 2:1541, 2012.
Thomson SC, Blantz RC: Glomerulotubular balance, tubuloglomerular feedback, and salt homeostasis. J Am Soc Nephrol 19:2272, 2008.
Welling PA: Regulation of renal potassium secretion: molecular mechanisms. Semin Nephrol 33:215, 2013.
Wright EM: Renal Na(+)-glucose cotransporters. Am J Physiol Renal Physiol 280:F10, 2001.



Concentrarea și diluarea urinei; reglarea osmolarității extracelulare și a concentrației extracelulare a sodiului

Pentru a funcționa în mod corespunzător, celulele trebuie să se afle într-un mediu în care concentrațiile electroliților și ale altor solvați sunt menținute la valori relativ constante. *Concentrația* totală a solvaților din lichidul extracelular - și astfel osmolaritatea – trebuie să fie reglată cu precizie pentru a preveni deshidratarea sau edemul intracelular. Osmolaritatea este determinată de cantitatea de solvați (în special clorură de sodiu) împărțită la volumul lichidului extracelular. Astfel, în mare parte, osmolaritatea lichidului extracelular și concentrația clorurii de sodiu sunt dependente de cantitatea de apă extracelulară. Cantitatea totală de apă din organism este controlată de (1) aportul de lichide, reglat de factorii care influențează senzația de sete și (2) excreția renală de apă, care este controlată de numeroși factori ce influențează filtrarea glomerulară și reabsorbția tubulară.

În acest capitol se vor prezenta (1) mecanismele care controlează eliminarea renală a excesului de apă, cu formarea unei urine diluate; (2) mecanismele care determină retenția renală a apei, cu excreția unei urini concentrate; (3) mecanismele renale de feedback care controlează concentrația extracelulară a ionilor de sodiu și osmolaritatea lichidului extracelular; și (4) mecanismele care controlează setea și dorința de a ingera sare, care contribuie de asemenea la controlul volumului extracelular, al osmolarității și al concentrației extracelulare a sodiului.

RINICHII EXCRETĂ EXCESUL DE APĂ PRIN FORMAREA UNEI URINI DILUATE

Rinichii normali dețin capacități multiple pentru a modifica proporțiile relative de apă și solvați din urină va răspuns la diverse modificări. Când în organism există apă în exces, iar osmolaritatea lichidelor corporale este scăzută, osmolaritatea urinară poate scădea până la 50 mOsm/l, valoare care reprezintă aproximativ a șasea parte din osmolaritatea normală a lichidului extracelular. În mod contrar, atunci când există un deficit de apă și osmolaritatea lichidului extracelular este crescută, rinichii pot excreta urină cu osmolaritatea între 1200 și 1400 mOsm/l. La fel de important este și faptul că rinichii pot excreta un volum mare de urină diluată sau un volum redus de urină concentrată, fără însă a se înregistra modificări semnificative ale ratelor de excreție a unor solvați precum ionii de sodiu și potasiu. Această capacitate de a regla excreția de apă independent de excreția solvaților este necesară pentru supraviețuire, în special atunci când aportul lichidian este limitat.

CONCENTRAȚIA URINEI ESTE CONTROLATĂ DE HORMONUL ANTIDIURETIC

Organismul deține un mecanism puternic de feedback care reglează osmolaritatea plasmei și concentrația sodiului plasmatic, ce funcționează prin modificarea excreției renale de apă independent de rata excreției de solvați. Efectorul principal al acestui mecanism de feedback este *hormonul antidiuretic (ADH)*, denumit și *vasopresină*.

Atunci când osmolaritatea lichidelor organismului crește peste valoarea normală (cu alte cuvinte, când concentrația solvaților devine prea mare), neurohipofiza secretă o cantitate crescută de ADH, care determină creșterea permeabilității pentru apă a tubulilor distali și a tubulilor colectori, după cum s-a discutat în Capitolul 28. Acest efect permite reabsorbția unor cantități mari de apă, cu reducerea consecutivă a volumului urinar, dar fără a afecta semnificativ rata de excreție renală a solvaților.

Atunci când în organism există o cantitate prea mare de apă, iar osmolaritatea lichidului extracelular este redusă, secreția de ADH se reduce, efect urmat de scăderea permeabilității pentru apă a tubulilor distali și colectori, astfel încât este excretată o cantitate crescută de urină diluată. Așadar, rata secreției de ADH determină în mare măsură excreția renală de urină diluată sau urină concentrată.

MECANISMELE RENALE CU ROL ÎN EXCREȚIA URINEI DILUATE

Atunci când în organism există un surplus de apă, rinichii pot excreta până la 20 litri de urină diluată pe zi, a cărei concentrație poate scădea până la 50 mOsm/l. Această performanță este atinsă prin reabsorbția continuă de solvați, în timp ce cantități mari de apă rămân în tubulii renali, fără a fi reabsorbite nici chiar la nivelul tubulilor distali sau al ductelor colectoare.

În **Figura 29-1** sunt prezentate reacțiile renale aproximative la om, care se produc după ingestia unui litru de apă. Trebuie remarcat că volumul urinar crește de până la șase ori față de valoarea normală în primele 45 de minute de la ingestia apei. Cantitatea totală de solvați excretați rămâne însă relativ constantă, deoarece urina formată este foarte diluată, iar osmolaritatea urinară scade de la 600 la aproximativ 100 mOsm/l. Astfel, după ingestia unei cantități crescute de apă,

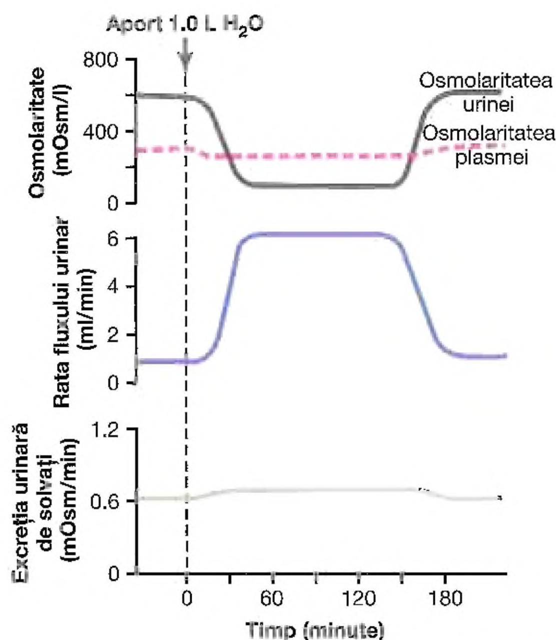


Figura 29-1. Diureza (la om), după ingestia unei cantități de 1 litru de apă. Se observă că după ingestia apei, volumul urinar crește și osmolaritatea urinară scade, astfel încât este excretat un volum crescut de urină diluată; totuși, cantitatea totală de solvați excretată de către rinichi rămâne relativ constantă. Aceste răspunsuri renale au rolul de a preveni scăderea marcată a osmolarității plasmatice atunci când este ingerată o cantitate crescută de apă.

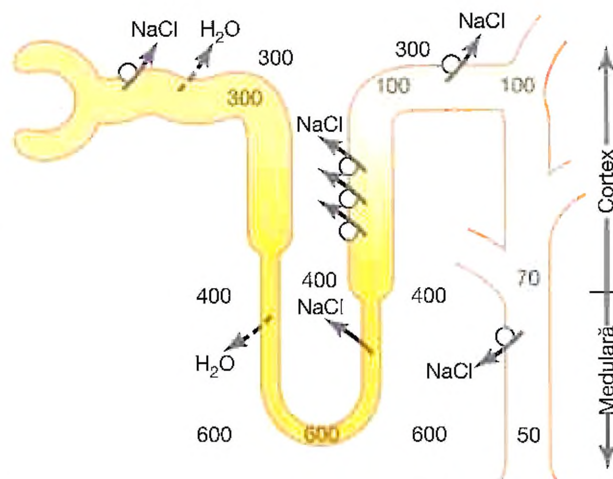


Figura 29-2. Formarea urinei diluate atunci când nivelul hormonului antidiuretic (ADH) este foarte scăzut. Trebuie remarcat că în brațul ascendent al ansei Henle lichidul este foarte mult diluat. La nivelul tubulilor distali și al ductelor colectoare, lichidul este diluat și mai mult prin reabsorbția clorurii de sodiu și absența reabsorbției apei (atunci când nivelul ADH-ului este foarte scăzut). Absența reabsorbției apei și reabsorbția continuă a solvaților conduc la formarea unui volum crescut de urină diluată (valorile numerice sunt exprimate în miliosmoli la litru.)

rinichii elimină din organism surplusul de apă fără a excreta însă și cantități excesive de solvați.

Filtratul glomerular are osmolaritatea aproximativ identică cu cea a plasmei (300 mOsm/l). Pentru a excreta surplusul de apă, este necesar ca filtratul să fie diluat pe măsură ce străbate tubulii renali. Acest deziderat este atins prin reabsorbția solvaților într-o măsură mai mare decât a apei, după cum se observă în **Figura 29-2**, însă procesul se desfășoară numai în anumite segmente ale nefronului, după cum urmează.

La nivelul tubulului proximal, lichidul tubular rămâne izoosmotic. Pe măsură ce lichidul avansează prin tubulul proximal se realizează reabsorbția în proporții egale a solvaților și apei, astfel încât osmolaritatea variază nesemnificativ; cu alte cuvinte, lichidul din tubulul proximal rămâne izoosmotic cu plasma, având osmolaritatea de aproximativ 300 mOsm/l. Pe măsură ce lichidul străbate brațul descendent al ansei Henle, apa este reabsorbită prin mecanism osmotic, iar lichidul tubular ajunge la echilibru osmotic cu lichidul interstițial din medulara renală, care este intens hiperton - având osmolaritatea de două până la patru ori mai mare decât osmolaritatea inițială a filtratului glomerular. Ca urmare, pe măsură ce se deplasează către zona medulară internă, lichidul tubular devine din ce în ce mai concentrat.

La nivelul brațului ascendent al ansei Henle se realizează diluția lichidului tubular. La nivelul brațului ascendent al ansei Henle, în special la nivelul segmentului gros, sunt puternic reabsorbiți ionii de sodiu, potasiu și clor. Această porțiune a nefronului este însă impermeabilă pentru apă, chiar și în prezența unui nivel ridicat de ADH. De aceea, lichidul tubular devine din ce în ce mai diluat pe măsură ce avansează prin brațul ascendent al ansei Henle și ajunge în segmentul proximal al tubulului distal, unde osmolaritatea devine aproximativ 100 mOsm/l. *Așadar, indiferent dacă nivelul ADH-ului este crescut sau scăzut, lichidul care străbate tubul distal este hipoosmotic, având osmolaritatea egală cu numai o treime din osmolaritatea plasmatică.*

În absența ADH-ului, are loc creșterea gradului de diluție al lichidului prezent în tubulii distali și colectori. Pe măsură ce lichidul diluat din segmentul proximal al tubulului distal avansează către porțiunea contortă a acestui segment tubular, apoi către segmentul cortical al tubulului colector și către ductul colector, se realizează reabsorbția suplimentară a clorurii de sodiu. În absența ADH-ului, această porțiune a tubulului este de asemenea impermeabilă pentru apă, iar reabsorbția suplimentară a solvaților accentuează diluția lichidului tubular, astfel încât osmolaritatea poate scădea până la valoarea de 50 mOsm/l. Lipsa reabsorbției apei și reabsorbția continuă a solvaților determină producerea unui volum crescut de urină diluată.

În rezumat, mecanismul de formare al urinei diluate acționează prin reabsorbția continuă a solvaților la nivelul segmentelor distale ale nefronului, care nu este însoțită de reabsorbția apei. În cazul rinichilor sănătoși, lichidul care părăsește brațul ascendent al ansei Henle și segmentul proximal al tubulului distal este întotdeauna diluat, indiferent de nivelul ADH. În absența ADH-ului, diluția urinei se accentuează în tubulul distal și ductele colectoare, astfel încât este excretat un volum crescut de urină diluată.

RINICHII CONSERVĂ APA PRIN EXCREȚIA UNEI URINI CONCENTRATE

Capacitatea rinichilor de a excreta urină mai concentrată decât plasma este esențială pentru supraviețuirea mamiferelor terestre, inclusiv a ființelor umane. Din organism se pierde în mod continuu apă pe diferite căi, care includ pierderile pulmonare prin evaporarea apei în aerul expirat, pierderile gastrointestinale prin materiile fecale, pierderile cutanate prin evaporare și perspirație, precum și pierderile renale prin excreția de urină. Aportul lichidian trebuie să echilibreze aceste pierderi, însă capacitatea rinichilor de a forma un volum mic de urină concentrată reduce valoarea aportului de lichid necesar pentru menținerea homeostaziei, fapt important în special atunci când apa este dificil de procurat.

În situația în care în organism există deficit de apă, rinichii formează urină concentrată prin excreția continuă de solvați și creșterea reabsorbției apei, astfel încât volumul urinar scade. La om, concentrația maximă a urinei este cuprinsă între 1200 și 1400 mOsm/l, valoare care este de patru până la cinci ori mai mare decât valoarea osmolarității plasmatice.

Unele animale care trăiesc în mediu arid, de exemplu șoarecele australian genul Notomys, poate concentra urina până la valoarea de 10.000 mOsm/l. Aceasta permite animalelor din această specie să supraviețuiască în deșert fără a ingera apă; ele obțin o cantitate suficientă de apă din alimentele ingerate și din apa metabolică generată în urma metabolizării principiilor alimentare. Capacitatea de concentrare a urinei la animalele adaptate la mediile acvatice este minimă; de exemplu, castorul poate concentra urina numai până la valoarea de 500 mOsm/l.

Volumul urinar obligatoriu

Volumul urinar zilnic, necesar pentru eliminarea produșilor finali de metabolism și a ionilor ingerați, depinde de capacitatea maximală a rinichilor de a concentra urina. Un adult cu greutate de 70 kilograme trebuie să excrete aproximativ 600 mOsm de solvați pe zi. Când capacitatea maximală a rinichilor de a concentra urina este de 1200 mOsm/l, volumul *minim* de urină care trebuie excretat, denumit *volumul urinar obligatoriu*, se calculează conform formulei:

$$\frac{600\ \text{mOsm/zi}}{1200\ \text{mOsm/l}} = 0{,}5\ \text{l/zi}$$

Atunci când apa nu este disponibilă, această pierdere minimă de lichid prin urină contribuie la deshidratare, alături de pierderile de apă la nivel cutanat, respirator și gastrointestinal. La om, capacitatea limitată a rinichilor de a concentra urina, numai până la valoarea de 1200 mOsm/l, explică de ce ingestia de apă de mare duce la deshidratare. Concentrația clorurii de sodiu în apa oceanelor este în medie cuprinsă între 3 și 3,5%, iar osmolaritatea este cuprinsă între 1000 și 1200 mOsm/l. Ingestia unui litru de apă sărată, cu concentrația de 1200 mOsm/l, asigură un aport total de clorură de sodiu de 1200 mOsm. În cazul în care capacitatea maximală a rinichilor de a concentra urina este de 1200 mOsm/l, volumul urinar necesar pentru a excreta 1200 miliosmoli ar fi 1200 miliosmoli împărțit la 1200 mOsm/l, adică 1 litru. Atunci care este motivul pentru care consumul de apă de mare determină deshidratare? Răspunsul este: deoarece rinichii trebuie să secrete și alți solvați, în special uree, care atunci când urina este concentrată maximal reprezintă aproximativ 600 mOsm/l. Ca urmare, concentrația maximă a clorurii de sodiu care poate fi excretată de rinichi este de aproximativ 600 mOsm/l. Astfel, pentru fiecare litru de apă de mare ingerat, este necesară excreția unui volum de 1,5 litri de urină pentru a elimina din organism atât cei 1200 mOsm de clorură de sodiu ingerați, cât și cei 600 mOsm de alți solvați precum ureea. Așadar, rezultă o pierdere netă de lichid de 0,5 litri pentru fiecare litru de apă de mare ingerat, ceea ce explică deshidratarea rapidă care se produce în cazul victimelor naufragiilor care ingeră apă sărată. Dacă victima ar fi un șoarece australian genul Notomys, ingestia de apă sărată nu ar cauza probleme.

GREUTATEA SPECIFICĂ A URINEI

Greutatea specifică a urinei (sau densitatea urinară) este un parametru utilizat frecvent în practica clinică pentru a evalua rapid concentrația solvaților din urină. Cu cât urina este mai concentrată, cu atât densitatea specifică a acesteia va fi mai mare. În majoritatea cazurilor, greutatea specifică a urinei crește proporțional cu creșterea osmolarității urinei (**Figura 29-3**). Densitatea specifică a urinei este un parametru care indică greutatea solvaților dintr-un volum dat de urină și prin urmare este determinat de numărul și dimensiunea moleculelor de solvați. Prin contrast, osmolaritatea este determinată numai de numărul moleculelor de solvați dintr-un volum dat.

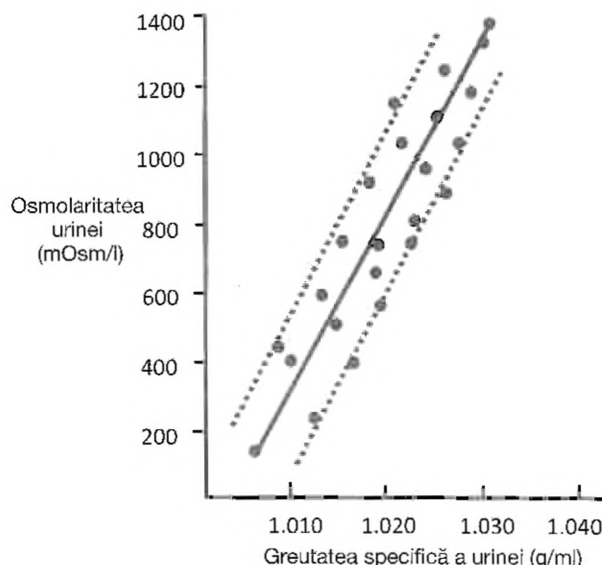


Figura 29-3. Relația dintre densitatea specifică și osmolaritatea urinei.

În general, densitatea specifică a urinei este exprimată în g/ml, iar la om valoarea normală este cuprinsă între 1002 și 1028 g/ml, înregistrându-se o creștere cu 0,001 pentru fiecare creștere cu 35-40 mOsm/l a osmolarității urinei. Această relație dintre densitatea specifică și osmolaritatea urinei este alterată atunci când în urină există cantități importante de molecule de mari dimensiuni, precum glucoză, substanțe de contrast utilizate în cadrul procedurilor diagnostice sau unele antibiotice. În aceste cazuri, determinarea greutății specifice a urinei poate sugera în mod eronat prezența unei urini foarte concentrate în pofida unei osmolarități urinare normale.

Sunt disponibile bandelete reactive cu ajutorul cărora se poate determina valoarea aproximativă a densității specifice a urinei, însă majoritatea laboratoarelor determină acest parametru cu ajutorul unui refractometru.

CONDIȚII NECESARE PENTRU CONCENTRAREA URINEI – NIVELUL CRESCUT AL ADH ȘI UN MEDIU HIPEROSMOTIC LA NIVELUL ZONEI MEDULARE RENALE

Condițiile minime esențiale pentru formarea unei urini concentrate sunt (1) un *nivel ridicat al ADH*-ului, hormon care determină creșterea permeabilității pentru apă a tubilor distali și a ductelor colectoare, astfel încât la nivelul acestor segmente tubulare apa poate fi intens reabsorbită și (2) *osmolaritate crescută a lichidului interstițial din medulara renală*, care asigură gradientul osmotic necesar pentru reabsorbția apei atunci când nivelul ADH este ridicat.

Spațiul interstițial din zona medulară renală, care înconjoară ductele colectoare, este în mod normal intens hiperosmotic, astfel încât atunci când nivelul ADH este ridicat, apa trece în interstițiu prin membrana tubulară prin mecanism osmotic; de la acest nivel este transportată prin vasa recta (vasele drepte) și reintrodusă în circulația sangvină. Astfel, capacitatea de concentrare a urinei este limitată de nivelul ADH-ului și de gradul de hiperosmolaritate al zonei medulare renale. Factorii care controlează secreția de ADH vor fi discutați ulterior, iar în continuare este explicat procesul prin care lichidul interstițial de la nivelul zonei medulare renale devine hiperosmotic. Procesul implică funcționarea unui *mecanism multiplicator prin contracurent*.

Mecanismul multiplicator prin contracurent are la bază dispoziția anatomică specială a anselor Henle și a vasa recta - capilarele peritubulare specializate de la nivelul medularei renale. La om, aproximativ 25% dintre nefroni sunt *nefroni juxtamedulari*, ale căror anse Henle și vasa recta pătrund profund în zona medulară înainte de a reveni la nivelul zonei corticale. Unele dintre ansele Henle ajung până la vârful papilelor renale, care se proiectează în pelvisul renal. Vasa recta prezintă dispunere paralelă cu ansele Henle lungi și coboară de asemenea profund în zona medulară înainte de a reveni în zona corticală. Nu în ultimul rând, ductele colectoare, care transportă urina prin zona medulară hiperosmotică înainte de a fi excretată, dețin de asemenea un rol critic în funcționarea mecanismului multiplicator prin contracurent.

MECANISMUL MULTIPLICATOR PRIN CONTRACURENT DETERMINĂ UN INTERSTIȚIU MEDULAR RENAL HIPEROSMOTIC

În aproape tot organismul, valoarea osmolarității lichidului interstițial este de aproximativ 300 mOsm/l, fiind similară cu osmolaritatea plasmatică (după cum s-a discutat în Capitolul 25, *activitatea osmolară corectată*, care ține cont de forțele de atracție dintre molecule, este de aproximativ 282 mOsm/l). Osmolaritatea lichidului interstițial din zona medulară renală este mult mai mare, crescând treptat până la aproximativ 1200-1400 mOsm/l în vecinătatea pelvisului renal. Aceasta înseamnă că la acest nivel s-a acumulat o cantitate mare de solvați și o cantitate mică de apă. Această concentrație ridicată a solvaților este menținută prin echilibrarea afluxului și efluxului de solvați și apă la nivelul zonei medulare renale.

Factorii principali care contribuie la creșterea concentrației solvaților în medulara renală sunt următorii:

1. Transportul activ al ionilor de sodiu și cotransportul ionilor de potasiu, de clor și al altor ioni, din segmentul gros al brațului ascendent al ansei Henle în interstițiul medularei renale
2. Transportul activ al ionilor din ductele colectoare în interstițiul medularei renale
3. Difuziunea facilitată a ureei din segmentele medulare ale ductelor colectoare în interstițiul medularei renale
4. Difuziunea numai a unor cantități mici de apă din segmentele tubulare medulare în interstițiul medular, intensitatea difuziunii apei fiind foarte redusă în comparație cu reabsorbția solvaților.

CARACTERISTICILE SPECIALE ALE ANSEI HENLE CARE DETERMINĂ REȚINEREA SOLVAȚILOR ÎN ZONA MEDULARĂ RENALĂ

Caracteristicile sistemelor de transport prezente la nivelul ansei Henle sunt rezumate în **Tabelul 29-1**, împreună cu caracteristicile corespondente ale tubulilor proximali, tubulilor distali, segmentelor corticale ale ductelor colectoare și segmentelor medulare ale ductelor colectoare.

Cei mai importanți factori determinanți ai osmolarității crescute a medularei renale sunt transportul activ al ionilor de sodiu și cotransportul ionilor de potasiu, clor și al altor ioni din segmentul gros al brațului ascendent al ansei Henle în interstițiu. Această pompă este capabilă de crearea unui gradient de concentrație de aproximativ 200 miliosmoli între lumenul tubular și lichidul interstițial. Datorită faptului că segmentul gros al brațului ascendent este impermeabil pentru apă, apa nu se deplasează prin mecanism osmotic în interstițiu, odată cu solvații pompați. Astfel, transportul activ al sodiului și al altor ioni din brațul ascendent determină acumularea solvaților în spațiul interstițial al zonei medulare. La nivelul segmentului subțire al brațului ascendent se realizează cu intensitate scăzută reabsorbția pasivă a clorurii de sodiu, iar datorită faptului că acest segment tubular este de asemenea

Tabelul 29-1 Caracteristicile tubulilor renali - concentrarea urinei

		Permeabilitate		
	Transport activ al NaCl	H_2O	NaCl	Uree
Tubulul proximal	++	++	+	+
Segment subțire braț descendent	0	++	+	+
Segment subțire braț ascendent	0	0	+	+
Segment gros braț ascendent	++	0	0	0
Tubulul distal	+	+ADH	0	0
Segment cortical tubul colector	+	+ADH	0	0
Segment medular tubul colector	+	+ADH	0	+ADH

ADH, hormon antidiuretic; NaCl, clorură de sodiu; 0, nivel minim al transportului activ sau al permeabilității; +, nivel moderat al transportului activ sau al permeabilității; ++, nivel ridicat al transportului activ sau al permeabilității; +ADH, permeabilitatea pentru apă și uree este crescută de ADH.

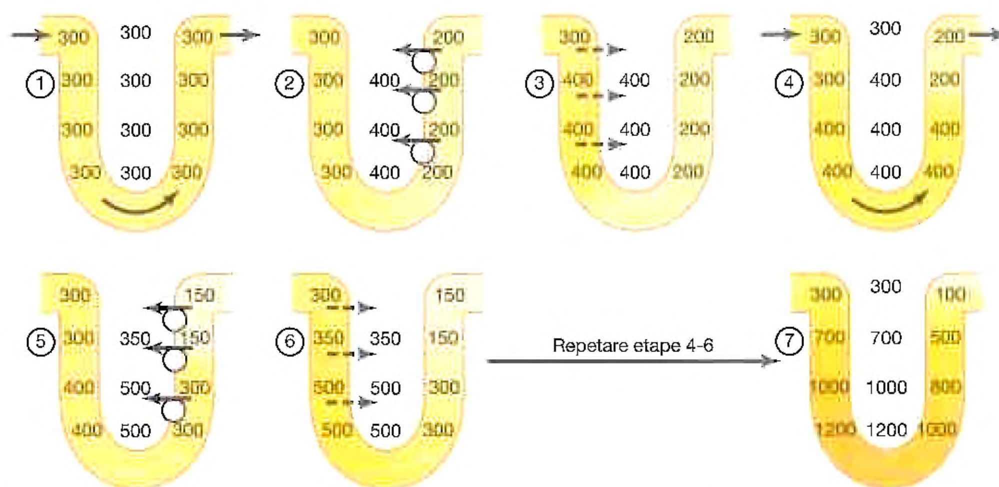


Figura 29-4. Sistemul multiplicator prin contracurent de la nivelul ansei Henle, cu rol în crearea și menținerea unui mediu interstițial hiperosmotic în zona medulară renală (valorile numerice reprezintă miliosmoli la litru.)

impermeabil pentru apă, procesul contribuie la creșterea suplimentară a concentrației interstițiale a solvaților.

Spre deosebire de brațul ascendent, brațul descendent al ansei Henle are permeabilitate foarte înaltă pentru apă, astfel încât osmolaritatea lichidului tubular devine rapid egală cu osmolaritatea medularei renale. Ca urmare, apa difuzează din brațul descendent al ansei Henle în interstițiu, iar osmolaritatea lichidului tubular crește treptat pe măsură ce lichidul avansează spre extremitatea inferioară a ansei Henle.

Etapele prin care se ajunge la hiperosmolaritatea lichidului interstițial din zona medulară renală. Ținând cont de caracteristicile ansei Henle, este prezentat în continuare modul în care interstițiul medularei renale devine hiperosmotic. În primul rând, se presupune că ansa Henle este plină cu lichid având concentrația de 300 mOsm/l, similară cu cea a lichidului din tubulul proximal (**Figura 29-4**, etapa 1). Apoi, se consideră că pompa de la nivelul *segmentului gros al brațului ascendent* al ansei Henle devine activă, astfel încât concentrația intratubulară a solvaților scade, în timp ce concentrația interstițială a acestora crește; această pompă stabilește și menține un gradient de concentrație de 200 mOsm/l între lichidul tubular și lichidul interstițial (etapa 2). Această limită de 200 mOsm/l este determinată de faptul că la această valoare retrodifuziunea paracelulară a ionilor din spațiul interstițial în tubulul renal contrabalansează transportul ionilor în afara lumenului tubular.

În etapa 3 se ajunge rapid la un echilibru osmotic între lichidul tubular din *brațul descendent al ansei Henle* și lichidul interstițial, datorită faptului că apa părăsește brațul descendent prin mecanism osmotic. Osmolaritatea interstițială este menținută la valoarea de 400 mOsm/l, deoarece transportul ionilor în afara segmentului gros al brațului ascendent continuă. Așadar, transportul activ al clorurii de sodiu în afara segmentului gros al brațului ascendent poate stabili singur un gradient de concentrație de numai 200 mOsm/l, care este mult inferior gradientului realizat sub acțiunea mecanismului multiplicator prin contracurent.

Etapa 4 constă în pasajul unei cantități suplimentare de lichid din tubul proximal în ansa Henle, care determină pătrunderea în brațul ascendent a lichidului hiperosmotic format anterior în brațul descendent. La nivelul brațului

ascendent, din lumenul tubular este pompată în spațiul interstițial o cantitate suplimentară de ioni, iar apa rămâne în tubui, până la stabilirea unui gradient de concentrație de 200 mOsm/l, în timp ce osmolaritatea lichidului interstițial crește la 500 mOsm/l (etapa 5). Astfel se ajunge din nou la echilibru între lichidul din brațul descendent și lichidul interstițial hiperosmotic din zona medulară renală (etapa 6), iar pe măsură ce lichidul tubular hiperosmotic avansează din brațul descendent în brațul ascendent al ansei Henle, continuă pomparea solvaților din lumenul tubular în interstițiu.

Aceste etape se repetă, iar efectul net este reprezentat de creșterea concentrației interstițiale a solvaților în medulara renală; în timp, *prin funcționarea acestui mecanism se acumulează la nivel medular tot mai mulți solvați, fenomen asociat cu multiplicarea gradientului de concentrație stabilit prin transportul activ al acestor ioni din segmentul gros al brațului ascendent al ansei Henle în spațiul interstițial, astfel încât în cele din urmă osmolaritatea lichidului interstițial crește până la valoarea de 1200-1400 mOsm/l, după cum se observă în imaginea corespunzătoare etapei 7.*

Astfel, reabsorbția repetitivă a clorurii de sodiu la nivelul segmentului gros al brațului ascendent al ansei Henle și influxul continuu al noilor molecule de clorură de sodiu din tubulul proximal în ansa Henle este denumit *sistem multiplicator prin contracurent.* Clorura de sodiu reabsorbită din brațul ascendent al ansei Henle se adaugă la clorura de sodiu deja prezentă, astfel încât concentrația acesteia este „multiplicată" în interstițiul medular.

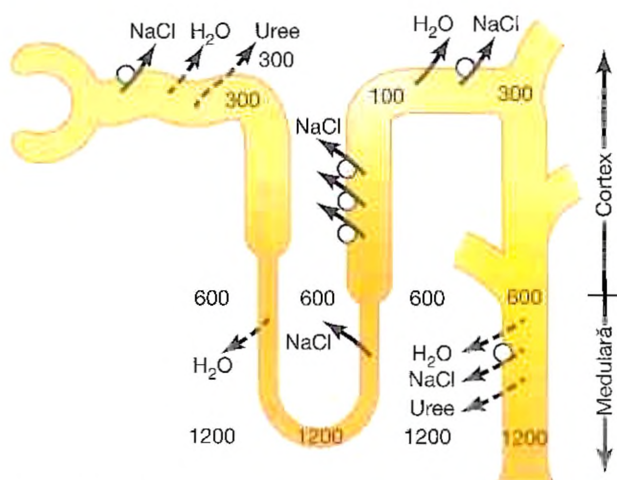


Figura 29-5. Formarea unei urini concentrate atunci când nivelul hormonului antidiuretic (ADH) este ridicat. Se observă că lichidul care părăsește ansa Henle este diluat, însă devine progresiv mai concentrat pe măsură ce apa este absorbită din tubulii distali și din tubulii colectori. Când nivelul ADH-ului este ridicat, osmolaritatea urinei este aproximativ egală cu osmolaritatea lichidului interstițial din medulara renală corespunzătoare papilelor renale, a cărei valoare este în jur de 1200 mOsm/l. (Valorile numerice sunt în miliosmoli la litru.)

ROLUL TUBULULUI DISTAL ȘI AL DUCTELOR COLECTOARE ÎN EXCREȚIA UNEI URINI CONCENTRATE

Lichidul tubular care părăsește ansa Henle și pătrunde în tubulul contort distal din cortexul renal este diluat, având osmolaritatea de numai 100 mOsm/L (**Figura 29-5**). La nivelul segmentului proximal al tubulului distal se realizează diluția suplimentară a lichidului tubular, deoarece acest segment tubular, la fel ca și brațul ascendent al ansei Henle, este relativ impermeabil pentru apă, iar la nivelul lui clorura de sodiu este transportată activ în spațiul interstițial.

Pe măsură ce lichidul pătrunde în segmentul cortical al tubulului colector, cantitatea de apă care este reabsorbită depinde de concentrația plasmatică a ADH-ului. În absența ADH, acest segment este aproape impermeabil pentru apă, astfel încât apa nu se reabsoarbe deloc, în timp ce reabsorbția solvaților continuă, cu creșterea gradului de diluție a urinei. Atunci când nivelul ADH-ului este ridicat, segmentul cortical al tubulului colector devine înalt permeabil pentru apă, astfel încât cantități mari de apă sunt reabsorbite din tubul în spațiul interstițial de la nivelul zonei corticale, de unde este transportată rapid prin capilarele peritubulare. *Reabsorbția acestor cantități mari de apă la nivelul zonei corticale, și nu la nivelul zonei medulare, contribuie la menținerea osmolarității ridicate a lichidului interstițial din medulara renală.*

Pe măsură ce lichidul tubular avansează în ductele colectoare medulare, reabsorbția apei din tubul în interstițiu continuă, însă cantitatea totală de apă transportată este relativ mică în comparație cu cea reabsorbită la nivelul interstițiului cortical. Apa reabsorbită este transportată rapid prin vasa recta, ajungând în circulația venoasă. În prezența unui nivel ridicat al ADH-ului, ductele colectoare devin permeabile pentru apă, astfel încât lichidul din segmentul distal al ductelor colectoare are practic aceeași osmolaritate ca și lichidul interstițial din medulara renală - aproximativ 1200 mOsm/l (a se vedea **Figura 29-4**). Așadar, prin reabsorbția unei cantități crescute de apă, rinichii concentrează foarte mult urina, astfel încât excretă cantități normale de solvați în timp ce conservă apa în lichidul extracelular și compensează în acest fel deficitul hidric al organismului.

UREEA CONTRIBUIE LA MENȚINEREA HIPEROSMOLARITĂȚII INTERSTIȚIULUI ZONEI MEDULARE RENALE ȘI LA FORMAREA UNEI URINI CONCENTRATE

În discuția de până acum a fost luată în considerare numai contribuția clorurii de sodiu la menținerea hiperosmolarității lichidului interstițial din medulara renală. Însă când rinichii concentrează urina maximal, ureea contribuie cu aproximativ 40-50% (500-600 mOsm/l) la osmolaritatea interstițiului medular. Spre deosebire de clorura de sodiu, ureea este reabsorbită pasiv din sistemul tubular. Atunci când există deficit hidric, iar nivelul plasmatic al ADH-ului este ridicat, cantități mari de uree sunt reabsorbite pasiv din segmentele medulare ale ductelor colectoare în spațiul interstițial.

Mecanismul reabsorbției ureei în spațiul interstițial medular este următorul: atunci când lichidul tubular circulă la nivelul brațului ascendent al ansei Henle, al tubului distal și al segmentului cortical al tubului colector, este reabsorbită o cantitate redusă de uree, deoarece aceste segmente tubulare sunt impermeabile la această substanță (a se vedea **Tabelul 29-1**). În prezența unui nivel ridicat de ADH, apa este reabsorbită rapid din segmentul cortical al tubului colector, care este impermeabil pentru uree, astfel încât concentrația ureei crește rapid.

Apoi, pe măsură ce lichidul tubular pătrunde în segmentele medulare ale ductelor colectoare, reabsorbția apei se intensifică, astfel încât concentrația tubulară a ureei crește. Ca urmare, ureea difuzează din lumenul tubular în lichidul interstițial medular. Procesul de difuziune este facilitat de *molecule specifice cu rol în transportul ureei, UT-A1* și *UT-A3*. Aceste molecule sunt activate de ADH, care astfel intensifică transportul ureei din segmentul medular al tubului colector. Deplasarea simultană a apei și ureei în spațiul interstițial determină menținerea unei concentrații ridicate a ureei în lichidul tubular, și în final în urină, cu toate că ureea este reabsorbită.

Rolul fundamental al ureei în cadrul procesului de concentrare a urinei este evidențiat de faptul că la persoanele cu dietă bogată în proteine, care produc cantități mari de uree în urma catabolismului proteic, urina este mai concentrată decât la indivizii al căror aport de proteine și implicit producția de uree sunt reduse. Malnutriția se asociază cu concentrația redusă a ureei la nivelul interstițiului medular și cu afectarea semnificativă a procesului de concentrare a urinei.

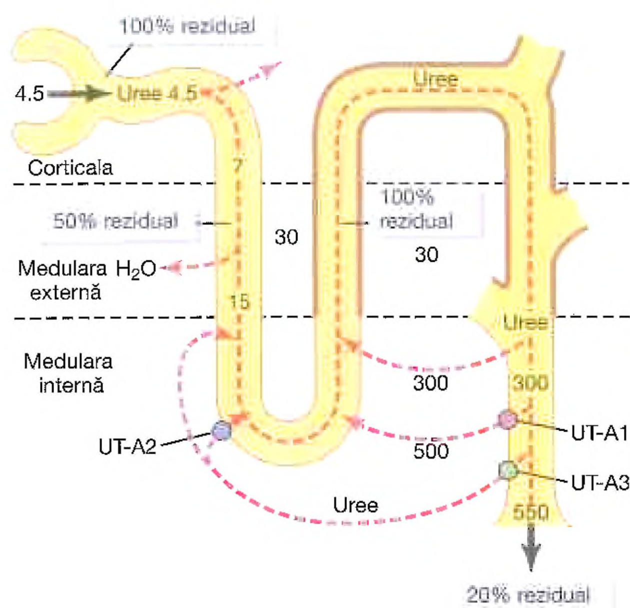


Figura 29-6. Recirculația ureei absorbită în lichidul interstițial din segmentul medular al ductului colector. Ureea difuzează în segmentele subțiri ale anselor Henle, apoi este transportată prin tubulii distali, iar în final ajunge din nou în ductele colectoare. Procesul de recirculație a ureei contribuie la reținerea ureei în zona medulară renală și astfel la menținerea hiperosmolarității acestei zone. Liniile de culoare neagră, care delimitează sistemul tubular de la segmentul gros al ansei Henle până la segmentul medular al ductelor colectoare, indică faptul că aceste segmente nu sunt permeabile pentru uree. Transportorii specifici ai ureei UT-A1 și UT-A3 facilitează difuziunea ureei din segmentele medulare ale ductelor colectoare, iar UT-A2 facilitează difuziunea ureei în segmentul subțire al brațului descendent al ansei Henle. (Valorile numerice reprezintă miliosmoli de uree la litru și corespund situației în care nivelul hormonului antidiuretic este crescut. Fracțiunea care rămâne în sistemul tubular din cantitatea totală de uree filtrată este indicată în chenare.)

Recircularea ureei din ductul colector în ansa Henle contribuie la menținerea hiperosmolarității interstițiului medular. La adultul obișnuit se secretă în mod normal între 20 și 50% din întreaga cantitate de uree filtrată. În general, rata excreției de uree este determinată în principal de: (1) concentrația plasmatică a ureei, (2) rata filtrării glomerulare (RFG) și (3) reabsorbția tubulară a ureei. La pacienții cu afecțiuni renale asociate cu reducerea marcată a RFG, concentrația ureei plasmatice crește marcat, astfel încât, în pofida valorii scăzute a RFG, nivelul ureei filtrate și al ratei de excreție a ureei sunt readuse la valoarea normală (care este egală cu rata de sinteză a ureei).

La nivelul tubului proximal, ureea filtrată este reabsorbită în proporție de 40-50%, însă concentrația tubulară a ureei continuă să crească, deoarece permeabilitatea tubulară pentru uree este mult mai mică decât permeabilitatea tubulară pentru apă. Pe măsură ce lichidul tubular avansează prin segmentele subțiri ale ansei Henle, concentrația ureei continuă să crească, parțial datorită reabsorbției apei din brațul descendent al ansei Henle, dar și datorită unui grad de *secreție* a ureei din interstițiul medular în segmentele subțiri ale ansei Henle (**Figura 29-6**). Secreția pasivă a ureei în segmentele subțiri ale ansei Henle este facilitată de molecula specifică de transport a ureei *UT-A2*.

Segmentul gros al ansei Henle, tubul distal și segmentul cortical al tubului colector sunt relativ impermeabile pentru uree, astfel încât la nivelul acestor segmente tubulare reabsorbția ureei este minimă. Atunci când rinichii concentrează puternic urina, în prezența unui nivel ridicat de ADH, reabsorbția apei din tubul distal și din segmentul cortical al tubului colector accentuează creșterea concentrației ureei tubulare. Pe măsură ce ureea avansează către segmentul medular al tubului colector, aceasta difuzează în interstițiul medular datorită concentrației intratubulare ridicate și datorită transportorilor specifici ai ureei, UT-A1 și UT-A3. O cantitate moderată din ureea care pătrunde în interstițiul medular difuzează în final în segmentul subțire al ansei Henle, astfel încât circulă din nou prin brațul ascendent al ansei Henle, prin tubul distal și prin segmentul cortical al tubului colector, ajungând încă o dată în segmentul medular al tubului colector. Astfel, înainte de a fi excretată, ureea este recirculată în mod repetat prin aceste segmente tubulare. Fiecare parcurgere a circuitului determină creșterea concentrației ureei.

Procesul de recirculare a ureei reprezintă un mecanism suplimentar cu rol în crearea unui mediu hiperosmotic la nivelul zonei medulare renale. Datorită faptului că ureea este unul dintre cei mai abundenți produși finali de metabolism

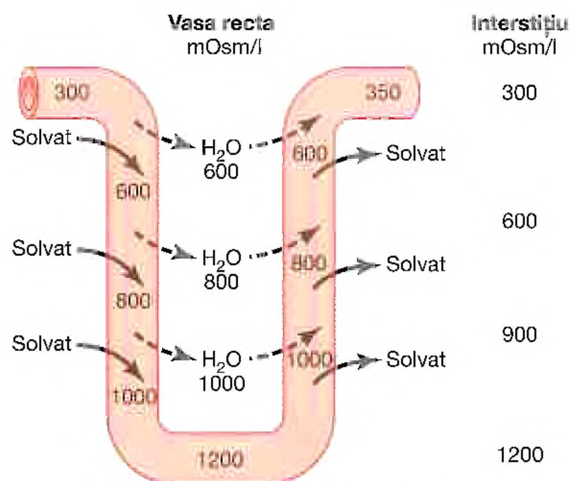


Figura 29-7. Schimbul prin contracurent realizat la nivelul vasa recta (vasele drepte). Osmolaritatea plasmei de la nivelul segmentului descendent al vasa recta devine progresiv mai mare, datorită difuziunii apei din sânge în interstițiu și a difuziunii solvaților din lichidul interstițial în sângele din vasa recta. La nivelul segmentului ascendent al vasa recta, solvații difuzează înapoi în lichidul interstițial, concomitent cu retrodifuziunea apei în vasa recta. În cazul în care vasa recta nu ar avea forma literei U, circulația sangvină ar transporta cantități foarte mari de solvați de la nivelul zonei medulare renale. (Valorile numerice reprezintă miliosmoli la litru.)

excretați de rinichi, mecanismul de concentrare a ureei înainte de excreția acesteia este esențial pentru retenția apei în organism atunci când aportul hidric este redus.

În situația în care în organism există un exces de apă, rata fluxului urinar este de obicei crescută și prin urmare concentrația ureei în segmentele medulare ale ductelor colectoare scade, ceea ce conduce la o difuziune mai redusă a acestei substanțe în interstițiul medular. Nivelul ADH-ului este de asemenea redus atunci când există un exces de apă în organism, și prin urmare permeabilitatea segmentelor medulare ale ductelor colectoare pentru apă și pentru uree este mult scăzută, astfel încât în urină este excretată o cantitate crescută de uree.

SCHIMBURILE PRIN CONTRACURENT REALIZATE LA NIVELUL VASA RECTA CONTRIBUIE LA MENȚINEREA HIPEROSMOLARITĂȚII ZONEI MEDULARE RENALE

Pentru acoperirea necesităților metabolice ale zonei medulare renale, este necesar ca la acest nivel să existe un aport sangvin adecvat. În absența unui sistem vascular special, solvații pompați în interstițiul medular de către sistemul multiplicator prin contracurent s-ar disipa rapid.

Există două caracteristici speciale ale fluxului sangvin în medulara renală, care contribuie la menținerea concentrațiilor ridicate ale solvaților:

1. Fluxul sangvin medular este redus, reprezentând mai puțin de 5% din fluxul sangvin renal total. Curgerea lentă a sângelui este însă suficientă pentru acoperirea necesităților metabolice ale celulelor de la acest nivel și contribuie la minimalizarea pierderilor de solvați din interstițiul medular.
2. Vasa recta funcționează ca sisteme de schimb prin contracurent, cu reducerea la minim a transportului solvaților din spațiul interstițial medular.

Mecanismul de schimb prin contracurent funcționează astfel (**Figura** 29-7): afluxul și efluxul sangvin la nivelul zonei medulare se realizează prin intermediul vasa recta, care au originea la limita dintre zonele corticală și medulară. Vasa recta, la fel ca și alte vase capilare, sunt înalt permeabile pentru solvații din sânge, cu excepția proteinelor plasmatice. Pe măsură ce sângele avansează în profunzimea zonei medulare renale, spre papilă, concentrația lui crește progresiv, parțial datorită pătrunderii în circulație a solvaților din interstițiu, iar parțial datorită deplasării apei în spațiul interstițial. Atunci când sângele ajunge în segmentul cel mai profund al vasa recta, concentrația acestuia este de aproximativ 1200 mOsm/l, identică cu cea a interstițiului medular. Pe măsură ce sângele are traiect ascendent spre cortexul renal, concentrația lui se reduce treptat, datorită retrodifuziunii solvaților în interstițiul medular și a apei în vasa recta.

Așadar, cu toate că la nivelul vasa recta se realizează schimburi importante de lichid și solvați, concentrația lichidului interstițial la fiecare nivel al zonei medulare se modifică nesemnificativ, datorită formei literei U a vasa recta, care funcționează asemeni unor sisteme de schimb prin contracurent. *Astfel, vasa recta nu determină hiperosmolaritatea medularei renale, dar contribuie la menținerea acesteia.*

Forma literei U a vasa recta minimalizează pierderea de solvați din spațiul interstițial, însă nu împiedică transportul lichidului și solvaților în circulația sangvină sub influența presiunilor coloid-osmotică și hidrostatică, care favorizează reabsorbția. În condiții normale, cantitatea de solvați și apă transportată de vasa recta este egală cu cea absorbită din tubulii medulari, astfel încât este menținută concentrația ridicată a solvaților, stabilită de acțiunea mecanismului prin contracurent.

Creșterea fluxului sangvin medular determină scăderea capacității de concentrare a urinei. Anumiți agenți cu acțiune vasodilatatoare determină creșterea marcată a fluxului sangvin medular, urmată de „epurarea" unei cantități de solvați din medulara renală și deci de scăderea capacității maximale de concentrare a urinei. De asemenea, creșterile importante ale presiunii arteriale determină accentuarea fluxului sangvin la nivelul medularei renale în comparație cu alte regiuni ale rinichiului, cu reducerea osmolarității interstițiale și astfel a capacității renale de concentrare a urinei. După cum s-a discutat anterior, capacitatea maximă de concentrare a urinei este determinată nu numai de nivelul ADH-ului, ci și de osmolaritatea lichidului interstițial din medulara renală. Dacă fluxul sangvin medular crește suficient de mult încât să determine scăderea osmolarității medulare, capacitatea rinichilor de concentrare a urinei se va reduce, chiar și în prezența unui nivel foarte ridicat de ADH.

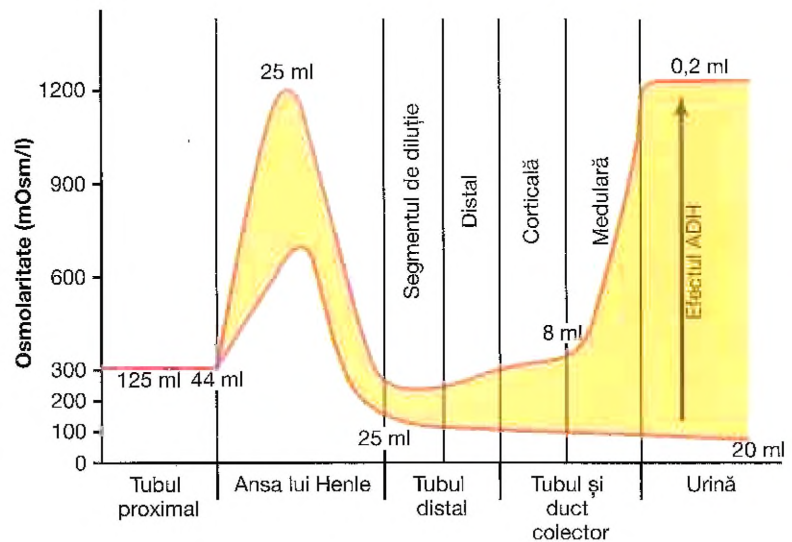


Figura 29-8. Variațiile osmolarității lichidului tubular pe măsură ce acesta avansează prin diferitele segmente tubulare, atât în prezența unui nivel ridicat al hormonului antidiuretic (ADH), cât și în absența ADH. (Valorile numerice indică fluxurile aproximative în mililitri pe minut și osmolaritățile în miliosmoli la litru, corespunzătoare lichidului prezent la nivelul fiecărui segment tubular.)

PRIVIRE DE ANSAMBLU ASUPRA MECANISMULUI DE CONCENTRARE A URINEI ȘI ASUPRA VARIAȚIILOR OSMOLARITĂȚII DIFERITELOR SEGMENTE TUBULARE RENALE

Variațiile osmolarității și ale volumului lichidului tubular, pe măsură ce acesta avansează prin diferitele segmente ale nefronului, sunt prezentate în **Figura 29-8**.

Tubulul proximal. La nivelul tubulului proximal, electroliții filtrați sunt reabsorbiți în proporție de aproximativ 65%. Membrana tubulară este însă înalt permeabilă pentru apă, astfel încât reabsorbția solvaților este însoțită de difuziunea apei la nivelul membranei tubulare prin mecanism osmotic. Difuziunea apei prin epiteliul tubular proximal este favorizată de canalele *aquaporina 1 (AQP-1)*. Ca urmare, osmolaritatea lichidului tubular rămâne aproximativ egală cu cea a filtratului glomerular, adică de 300 mOsm/l.

Brațul descendent al ansei Henle. Pe măsură ce lichidul coboară prin brațul descendent al ansei Henle, apa este absorbită în interstițiul medular. La nivelul brațului descendent al ansei Henle există de asemenea AQP-1, iar acest segment este înalt permeabil pentru apă, însă are permeabilitate mult mai mică pentru clorura de sodiu și pentru uree. Prin urmare, osmolaritatea lichidului de la nivelul brațului descendent crește treptat, până când devine egală cu osmolaritatea lichidului interstițial, a cărei valoare este de aproximativ 1200 mOsm/l dacă nivelul plasmatic de ADH este ridicat.

Atunci când se formează urină diluată, ca urmare a nivelului scăzut de ADH, osmolaritatea lichidului interstițial medular este mai mică de 1200 mOsm/l; în consecință, osmolaritatea lichidului din brațul descendent al ansei Henle scade. Aceasta se datorează parțial faptului că nivelul scăzut al ADH determină diminuarea reabsorbției ureei din ductele colectoare în interstițiul medular, cu formarea unui volum crescut de urină diluată.

Segmentul subțire al brațului ascendent al ansei Henle. Acest segment este impermeabil pentru apă, însă la nivelul său există un grad de reabsorbție a clorurii de sodiu. Datorită concentrației tubulare crescute a clorurii de sodiu, realizate prin difuziunea apei în interstițiu la nivelul brațului descendent al ansei Henle, se realizează un grad de difuziune pasivă a clorurii de sodiu din brațul ascendent în interstițiul medular. Ca urmare, pe măsură ce clorura de sodiu difuzează în afara tubulului și apa rămâne în sistemul tubular, gradul de diluție a lichidului tubular crește.

O parte din cantitatea de uree absorbită în interstițiul medular din ductele colectoare difuzează în brațul ascendent, astfel încât este prevenită scăderea cantității de uree la nivelul zonei medulare renale. Așadar, acest *proces de recirculare a ureei* reprezintă un mecanism suplimentar care contribuie la menținerea hiperosmolarității zonei medulare renale.

Segmentul gros al brațului ascendent al ansei Henle. Acest segment este de asemenea impermeabil pentru apă, însă la nivelul său sunt transportate activ din lumenul tubular în interstițiul medular cantități importante de ioni de sodiu, clor, potasiu și de alt tip. Ca urmare, gradul de diluție a lichidului din segmentul gros al brațului ascendent al ansei Henle crește foarte mult, concentrația scăzând la aproximativ 100 mOsm/l.

Segmentul proximal al tubulului distal. Proprietățile acestui segment tubular sunt similare celor ale segmentului gros al brațului ascendent al ansei Henle, astfel încât diluția lichidului tubular se accentuează, concentrația ajungând la aproximativ 50 mOsm/l, pe măsură ce solvații sunt reabsorbiți iar apa rămâne în sistemul tubular.

Segmentul distal al tubulului distal și segmentul cortical al tubulului colector. La nivelul acestor segmente, osmolaritatea lichidului depinde de nivelul ADH. Când acesta este ridicat, membranele tubulare sunt înalt permeabile pentru apă, astfel încât se realizează reabsorbția importantă a apei. Permeabilitatea pentru uree este însă redusă, iar ca urmare

concentrația ureei crește pe măsură ce apa este reabsorbită. Astfel, cea mai mare parte a cantității de uree din tubulul distal și din segmentul cortical al tubulului colector ajunge în segmentul medular al tubulului colector, de unde este reabsorbită în sânge sau este excretată în urină. În absența ADH, reabsorbția apei la nivelul acestor segmente tubulare este nesemnificativă, iar ca urmare osmolaritatea scade marcat datorită reabsorbției active continue de ioni.

Segmentul medular al ductului colector. Concentrația lichidului tubular de la nivelul segmentului medular al ductului colector depinde de asemenea de (1) ADH și (2) osmolaritatea interstițiului medular, stabilită prin acțiunea mecanismului prin contracurent. Când nivelul ADH-ului este ridicat, acest segment tubular este înalt permeabil pentru apă, astfel încât apa difuzează din tubul în spațiul interstițial până la atingerea echilibrului osmotic, moment în care lichidul tubular are aproximativ aceeași concentrație ca și lichidul interstițial medular (între 1200 și 1400 mOsm/l). Așadar, atunci când concentrația de ADH este crescută, este produs un volum mic de urină concentrată. Deoarece reabsorbția apei determină creșterea concentrației ureei la nivelul lichidului tubular, precum și datorită faptului că în segmentele medulare ale ductelor colectoare există sisteme specifice pentru transportul ureei care facilitează difuziunea acesteia, o proporție importantă din ureea intratubulară, aflată la concentrație ridicată, difuzează în interstițiul medular. Acest proces contribuie la menținerea osmolarității ridicate a interstițiului medular și a capacității crescute a rinichilor de a concentra urina.

Există însă câteva aspecte importante care trebuie precizate. În primul rând, deși clorura de sodiu este unul dintre principalii solvați care contribuie la hiperosmolaritatea interstițiului medular, *rinichii au posibilitatea, atunci când este necesar, să excrete urină concentrată care conține o cantitate foarte scăzută de clorură de sodiu.* În acest caz, hiperosmolaritatea urinară este cauzată de concentrațiile ridicate ale altor solvați, în special ale unor produși finali de metabolism, precum ureea. În acest caz însă, pe lângă deshidratare trebuie să existe și un aport redus de sodiu. După cum se va vedea în Capitolul 30, aportul redus de sodiu stimulează sinteza hormonilor angiotensină II și aldosteron, care determină reabsorbția intensă a sodiului la nivel tubular, cu creșterea consecutivă a cantităților de uree și de alți solvați în urina intens concentrată.

În al doilea rând, *pot fi excretate volume mari de urină diluată fără creșterea excreției de sodiu.* Aceasta se realizează prin diminuarea secreției de ADH, cu reducerea consecutivă a reabsorbției apei la nivelul segmentelor tubulare distale ale nefronului, fără ca reabsorbția sodiului să fie influențată semnificativ.

Nu în ultimul rând, trebuie reținut faptul că există un *volum urinar obligatoriu*, care depinde de capacitatea maximă de concentrare a rinichilor și de cantitatea de solvați care trebuie excretată. Ca urmare, dacă este necesară excreția unor cantități crescute de solvați, trebuie excretată și o anumită cantitate minimă de apă. De exemplu, dacă trebuie excretată zilnic o cantitate de 600 mOsm de solvați, este obligatorie excreția a *cel puțin* 0,5 litri de urină, în cazul în care capacitatea renală maximală de concentrare a urinei este de 1200 mOsm/l.

Cuantificarea gradului de diluție și de concentrare a urinei: „apa liberă" și clearance-ul osmolar

Procesul de concentrare sau de diluție a urinei presupune ca rinichii să poată regla relativ independent excreția de apă și excreția de solvați. Atunci când urina este diluată, excreția de apă depășește excreția de solvați. În mod contrar, când urina este concentrată, excreția de solvați este mai mare decât excreția de apă.

Clearance-ul total al solvaților sangvini poate fi exprimat prin *clearance-ul osmolar* (C_{osm}); acesta reprezintă volumul de plasmă din care solvații sunt eliminați complet în decurs de un minut, iar valoarea lui se calculează în mod similar clearance-ului unei singure substanțe, conform formulei:

$$C_{osm} = \frac{U_{osm} \cdot \dot{V}}{P_{osm}}$$

unde U_{osm} reprezintă osmolaritatea urinară, $\dot{V}$ reprezintă fluxul urinar, iar P_{osm} reprezintă osmolaritatea plasmatică. De exemplu, dacă valoarea osmolarității plasmatice este de 300 mOsm/l, osmolaritatea urinară este de 600 mOsm/l, iar fluxul urinar este de 1 ml/min (0,001 l/min), rata excreției osmolare este de 0,6 mOsm/min (600 mOsm/l x 0,001 l/min), iar clearance-ul osmolar este 0,6 mOsm/min împărțit la 300 mOsm/l, adică 0,002 l/min (2 ml/min). Aceasta înseamnă că în fiecare minut este eliminată întreaga cantitate de solvat conținută în 2 mililitri de plasmă.

Ratele relative de excreție ale solvaților și apei pot fi evaluate cu ajutorul conceptului de „clearance al apei libere"

Clearance-ul apei libere (C_{H_2O}) reprezintă diferența dintre excreția de apă (fluxul urinar) și clearance-ul osmolar:

$$C_{H_2O} = \dot{V} - C_{osm} = \dot{V} - \frac{(U_{osm} \cdot \dot{V})}{P_{osm}}$$

Astfel, clearance-ul apei libere reprezintă rata cu care este excretată la nivel renal apa fără solvați. Atunci când clearance-ul apei libere este pozitiv, este excretat din organism excesul de apă; când clearance-ul apei libere este negativ, la nivel renal se realizează îndepărtarea din circulație a excesului de solvați, iar apa este conservată.

Utilizând exemplul de mai sus, dacă fluxul urinar este de 1 ml/min, iar clearance-ul osmolar este 2 ml/min, clearance-ul apei libere este aproximativ -1 ml/min. Așadar, în prezența unui exces de solvați, apa nu este excretată la nivel renal, ci reintrodusă în circulația sistemică, situație întâlnită în perioadele asociate cu deficit hidric. *În concluzie, atunci când osmolaritatea urinară este mai mare decât osmolaritatea plasmatică, clearance-ul apei libere va fi negativ, ceea ce indică retenția apei în organism.*

Când rinichii formează o urină diluată (deci când osmolaritatea urinară este mai mică decât osmolaritatea plasmatică), clearance-ul apei libere este pozitiv, fapt care arată că la nivel renal rata eliminării apei este mai mare decât rata eliminării solvaților. Așadar, când clearance-ul apei

libere este pozitiv, este excretată apă fără solvați, denumită „apă liberă", iar osmolaritatea plasmatică crește.

Tulburările procesului de concentrare a urinei

Capacitatea renală de concentrare sau diluție a urinei poate fi afectată în unul din următoarele cazuri:

1. *Secreție inadecvată de ADH.* Secreția unei cantități prea mari sau prea mici de ADH conduce la dereglarea funcționării mecanismelor renale cu rol în eliminarea apei.
2. *Disfuncția mecanismului prin contracurent.* Pentru concentrarea maximală a urinei este necesar ca lichidul interstițial medular să fie menținut hiperosmotic. Indiferent de nivelul ADH-ului, capacitatea maximală de concentrare a urinei este limitată de gradul de hiperosmolaritate a interstițiului medular.
3. *Absența răspunsului la ADH la nivelul tubului distal, a tubului colector și a ductului colector.*

Abolirea sintezei de ADH: diabetul insipid „central". Abolirea sintezei de ADH sau incapacitatea de secreție a ADH de la nivelul lobului posterior hipofizar pot fi secundare unor leziuni sau infecții cerebrale, sau pot fi congenitale. Deoarece segmentele tubulare distale ale nefronului sunt impermeabile pentru apă în absența ADH, această afecțiune, denumită *diabet insipid „central"*, se caracterizează prin formarea unui volum mare de urină diluată, care poate depăși 15 l/zi. Mecanismele care controlează senzația de sete, despre care se va discuta ulterior în acest capitol, sunt activate atunci când din organism se pierde o cantitate prea mare de apă; ca urmare, atât timp cât individul ingeră o cantitate suficientă de apă, nu se produce scăderea marcată a volumelor compartimentelor lichidiene ale organismului. Principala tulburare clinică întâlnită la pacienții cu această afecțiune este volumul mare de urină diluată. Dacă aportul de apă este restricționat, situație care poate fi întâlnită la un pacient spitalizat la care aportul hidric este contraindicat sau când pacientul este inconștient (de exemplu, din cauza unor traumatisme craniene), se dezvoltă rapid deshidratarea severă.

Tratamentul diabetului insipid central constă în administrarea unui analog sintetic de ADH, denumit *desmopresină*, care acționează selectiv la nivelul receptorilor V_2 și determină creșterea permeabilității pentru apă a segmentelor distale ale tubulilor distali și a tubulilor colectori. Desmopresina poate fi administrată pe cale injectabilă, pe cale orală sau sub formă de spray nazal; medicamentul normalizează rapid debitul urinar.

Incapacitatea rinichilor de a răspunde la ADH: diabetul insipid „nefrogen". Există circumstanțe în care nivelul ADH este normal sau chiar crescut, însă segmentele tubulare ale nefronilor nu pot răspunde în mod adecvat la acțiunea acestui hormon. Afecțiunea este denumită *diabet insipid „nefrogen"*, deoarece defectul este localizat la nivel renal. Tulburarea poate fi cauzată de incapacitatea mecanismului prin contracurent de a genera și menține hiperosmolaritatea interstițiului medular, sau de incapacitatea tubulilor distali și colectori de a răspunde la ADH. Oricare ar fi cauza, este eliminat un volum mare de urină diluată, ceea ce conduce la deshidratare dacă aportul lichidian nu este crescut cu aceeași cantitate cu care a crescut debitul urinar.

Numeroase afecțiuni renale pot afecta mecanismul de concentrare a urinei, în special cele care se asociază cu leziuni ale zonei medulare renale (a se vedea Capitolul 32). De asemenea, afectarea funcționării ansei Henle, întâlnită în cazul utilizării medicamentelor diuretice, care inhibă reabsorbția electroliților la nivelul acestui segment tubular, precum furosemidul, diminuează capacitatea rinichilor de a concentra urina. Anumite medicamente, de exemplu litiul (utilizat în tratamentul tulburării bipolare) și tetraciclinele (utilizate ca antibiotice), afectează capacitatea segmentelor distale ale nefronului de a răspunde la ADH.

Diferențierea între diabetul insipid nefrogen și diabetul insipid central se poate realiza prin administrarea de desmopresină, analogul sintetic al ADH-ului. Absența reducerii volumului urinar și a creșterii osmolarității urinare în decurs de 2 ore de la administrarea injectabilă a desmopresinei este înalt sugestivă pentru diagnosticul de diabet insipid nefrogen. Tratamentul diabetului insipid nefrogen constă în corectarea afecțiunii renale subiacente, dacă este posibil. De asemenea, hipernatremia poate fi atenuată prin adoptarea unei diete hiposodate și prin administrarea unui agent diuretic care determină creșterea excreției renale de sodiu, de exemplu un diuretic tiazidic.

CONTROLUL OSMOLARITĂȚII LICHIDULUI EXTRACELULAR ȘI AL CONCENTRAȚIEI EXTRACELULARE A SODIULUI

Reglarea osmolarității lichidului extracelular și a concentrației extracelulare a sodiului sunt strâns legate, deoarece sodiul reprezintă tipul de ion cel mai abundent din compartimentul extracelular. Concentrația plasmatică a sodiului este menținută în mod normal între 140 și 145 mEq/l, iar valoarea medie este de 142 mEq/l. Osmolaritatea medie este de 300 mOsm/l (aproximativ 282 mOsm/l când se realizează corecțiile pentru interacțiunile ionice), iar variațiile acesteia depășesc rareori ± 2-3%. După cum s-a discutat în Capitolul 25, valorile acestor parametri trebuie să fie controlate cu precizie, deoarece ele determină distribuția lichidului între compartimentele intracelular și extracelular.

ESTIMAREA OSMOLARITĂȚII PLASMATICE CU AJUTORUL CONCENTRAȚIEI PLASMATICE A SODIULUI

În majoritatea laboratoarelor clinice, osmolaritatea plasmatică nu este măsurată de rutină. Însă, datorită faptului că sodiul și anionii asociați reprezintă aproximativ 94% din solvații prezenți în compartimentul extracelular, osmolaritatea plasmatică (P_{osm}) poate fi calculată cu aproximație cu ajutorul concentrației plasmatice a sodiului (P_{Na+}) astfel

$$P_{osm} = 2{,}1 \times P_{Na+} \text{ (mmol/l)}$$

De exemplu, atunci când concentrația plasmatică a sodiului este 142 mEq/l, valoarea aproximativă a osmolarității plasmatice este de 298 mOsm/l (conform formulei de mai sus). Pentru mai multă precizie, în special în prezența unor afecțiuni renale, sunt incluse și contribuțiile altor doi solvați, glucoza și ureea:

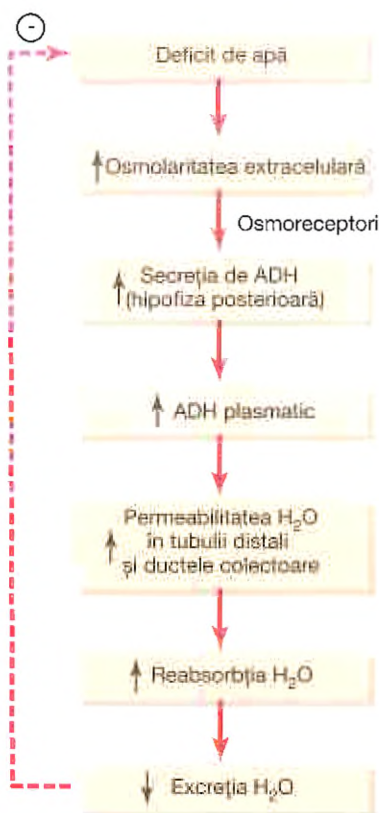


Figura 29-9. Mecanismul de feedback osmoreceptori - hormon antidiuretic (*ADH*), cu rol în reglarea osmolarității lichidului extracelular atunci când există deficit de apă.

$$P_{osm} = 2 \times [P_{Na+}, mmol/l] + [P_{glucoză}, mmol/l] + [P_{uree}, mmol/l]$$

Prin această metodă, osmolaritatea plasmatică poate fi calculată cu o acuratețe de câteva procente, în comparație cu valoarea obținută prin măsurare directă.

În mod normal, ionii de sodiu și anionii asociați (în principal bicarbonat și clor) reprezintă aproximativ 94% din substanțele osmotic active din lichidul extracelular, iar glucoza și ureea reprezintă între 3 și 5%. Totuși, deoarece ureea străbate cu ușurință majoritatea membranelor celulare, efectul osmotic exercitat de aceasta este *nesemnificativ* în condiții normale. Ca urmare, principalii factori determinanți ai deplasării lichidului prin membranele celulare sunt ionii de sodiu și anionii asociați din lichidul extracelular. Din acest motiv, se poate discuta simultan despre controlul osmolarității și despre controlul concentrației ionilor de sodiu.

Cu toate că există multiple mecanisme care controlează *excreția* renală de sodiu și apă, două dintre ele dețin rolul principal în reglarea *concentrației* extracelulare a sodiului și a osmolarității lichidului extracelular: (1) mecanismul osmoreceptori-ADH și (2) mecanismul de control al setei.

MECANISMUL DE FEEDBACK OSMORECEPTORI – ADH

Figura 29-9 prezintă principalele componente ale mecanismului de feedback osmoreceptori-ADH, cu rol în

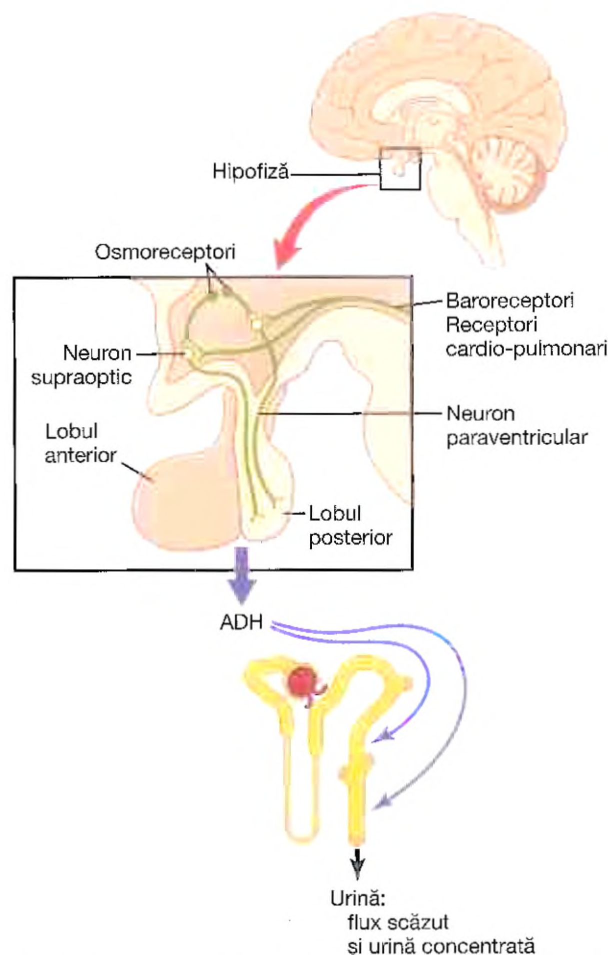


Figura 29-10. Neuroanatomia hipotalamusului, la nivelul căruia este sintetizat hormonul antidiuretic (*ADH*), și a neurohipofizei, la nivelul căreia ADH este eliberat în circulația sangvină.

controlul concentrației extracelulare a sodiului și a osmolarității lichidului extracelular. Atunci când osmolaritatea (concentrația plasmatică a sodiului) crește peste valoarea normală, de exemplu din cauza deficitului de apă, acest mecanism de feedback funcționează astfel:

1. Creșterea osmolarității lichidului extracelular (care înseamnă practic creșterea concentrației plasmatice a sodiului) conduce la ratatinarea unor neuroni speciali denumiți *osmoreceptori*, localizați în ***hipotalamusul anterior***, în vecinătatea nucleului supraoptic.
2. Ratatinarea osmoreceptorilor induce generarea de impulsuri nervoase la nivelul acestora, care sunt transmise către neuronii adiacenți din nucleul supraoptic, de unde impulsurile sunt transmise descendent prin tija pituitară, către lobul posterior al glandei hipofize.
3. Aceste potențiale de acțiune stimulează eliberarea de ADH, care este depozitat în granulele (sau veziculele) de secreție din terminațiile nervoase.
4. ADH eliberat în circulație ajunge la nivel renal, unde determină creșterea permeabilității pentru apă a ultimelor porțiuni ale tubulilor distali, a segmentelor corticale ale tubulilor colectori și a segmentelor medulare ale ductelor colectoare.

5. Creșterea permeabilității pentru apă în segmentele distale ale nefronului determină reabsorbția crescută a apei, urmată de excreția unui volum mic de urină concentrată.

Ca urmare, apa este reținută în organism, în timp ce sodiul și alți solvați continuă să fie excretați în urină. Aceasta conduce la creșterea gradului de diluție a lichidului extracelular, fiind astfel corectată concentrația inițială ridicată a acestuia.

Atunci când lichidul extracelular este prea diluat (hipoosmotic), sensul de desfășurare al fiecărei etape este inversat. De exemplu, când se realizează ingestia de apă în exces, cu scăderea consecutivă a osmolarității lichidului extracelular, eliberarea de ADH se reduce, scade permeabilitatea pentru apă a tubulilor renali, este reabsorbită o cantitate mai mică de apă și se formează un volum mare de urină diluată. Acest efect determină creșterea concentrației lichidului extracelular și revenirea osmolarității plasmatice la valoarea normală.

SINTEZA DE ADH LA NIVELUL NUCLEILOR HIPOTALAMICI SUPRAOPTIC ȘI PARAVENTRICULAR ȘI ELIBERAREA ADH LA NIVELUL NEUROHIPOFIZEI

În **Figura 29-10** este prezentată anatomia hipotalamusului și a glandei pituitare, la nivelul cărora este sintetizat și eliberat ADH. Hipotalamusul conține *la nivelul nucleilor supraoptici paraventriculari două tipuri de neuroni magnocelulari (mari), care sintetizează ADH*; dintre aceștia, 5/6 sunt situați în nucleii supraoptici, iar aproximativ 1/6 în nucleii paraventriculari. Axonii neuronilor localizați în ambii nuclei ajung la nivelul neurohipofizei. Odată sintetizat, ADH-ul este transportat descendent prin axonii neuronilor spre lobul posterior hipofizar. Când nucleii supraoptici și paraventriculari sunt stimulați de creșterea osmolarității sau de alți factori, impulsurile nervoase transmise prin aceste fibre determină modificarea permeabilității membranei neuronale și creșterea influxului celular al ionilor de calciu. Ca urmare, ADH-ul depozitat în granulele secretorii (denumite și vezicule secretorii) ale terminațiilor nervoase este eliberat și apoi transportat de fluxul sangvin capilar de la nivelul neurohipofizei, ajungând în circulația sistemică.

Secreția de ADH ca răspuns la stimulii osmotici este rapidă, astfel încât nivelul plasmatic de ADH poate crește de câteva ori în numai câteva minute, reprezentând astfel o modalitate rapidă de reducere a excreției renale de apă.

O altă arie neurală cu rol important în controlul osmolarității și al secreției de ADH este localizată de-a lungul *regiunii antero-ventrale a ventriculului III* și este denumită *regiunea AV3V*. În partea superioară a acestei regiuni se află o structură denumită *organul subfornical*, iar în partea inferioară există o altă structură numită *organul vascular al laminei terminale*. Între aceste două structuri este localizat *nucleul preoptic median*, care realizează numeroase conexiuni nervoase atât cu cele două organe, cât și cu nucleii supraoptici și cu centrii bulbari pentru controlul presiunii arteriale. Lezarea regiunii AV3V determină numeroase tulburări ale mecanismelor care controlează secreția de ADH, senzația de sete, apetitul pentru sare și presiunea arterială. Stimularea electrică a acestei regiuni sau stimularea realizată de angiotensina II conduce la creșterea secreției de ADH, a senzației de sete și a apetitului pentru sare.

În vecinătatea regiunii AV3V și a nucleilor supraoptici există celule nervoase care sunt stimulate de creșteri ușoare ale osmolarității lichidului extracelular, motiv pentru care au primit denumirea de *osmoreceptori*. Aceste celule trimit impulsuri nervoase către nucleii supraoptici, controlând astfel activarea lor și secreția de ADH. De asemenea, se presupune că ele induc și senzația de sete ca răspuns la creșterea osmolarității lichidului extracelular.

La nivelul vaselor sangvine care irigă organul subfornical și organul vascular al laminei terminale nu este prezentă bariera hematoencefalică, care în mod normal împiedică difuziunea majorității ionilor din sânge în țesutul cerebral. Ca urmare, este posibil ca ionii și alți solvați să se deplaseze între circulația sangvină și lichidul interstițial din această regiune. În consecință, osmoreceptorii răspund rapid la variațiile osmolarității lichidului extracelular, exercitând astfel un control puternic asupra secreției de ADH și asupra senzației de sete, după cum se va discuta ulterior.

SCĂDEREA PRESIUNII ARTERIALE ȘI/SAU SCĂDEREA VOLEMIEI DETERMINĂ ELIBERAREA DE ADH

Eliberarea de ADH este controlată și de reflexe cardiovasculare activate de scăderea presiunii arteriale și/sau a volemiei, reflexe care includ (1) *reflexe baroreceptoare arteriale* și (2)

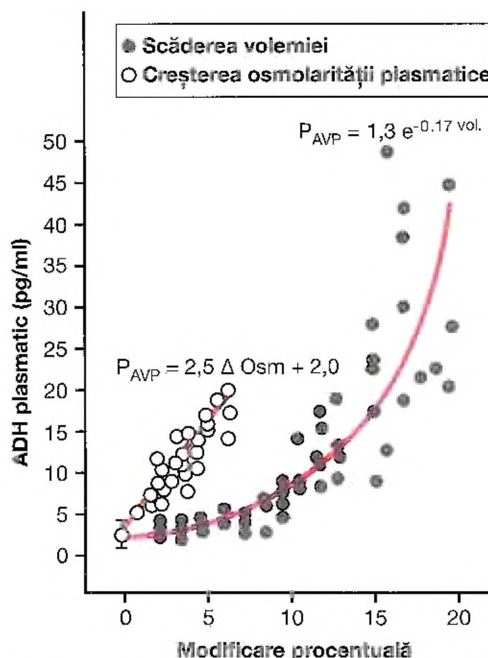


Figura 29-11. Efectul creșterii osmolarității plasmatice sau al scăderii volemiei asupra nivelului plasmatic (*P*) de hormon antidiuretic (*ADH*), denumit de asemenea *arginin-vasopresină* (*AVP*). (*Modificat după Dunn FL, Brennan TJ, Nelson AE, et al: The role of blood osmolality and volume in regulating vasopressin secretion in the rat. J Clin Invest 52[12]:3212, 1973. By permission of the American Society of Clinical Investigation.*)

Tabelul 29-2 Reglarea secreției de ADH

Creșterea ADH	Scăderea ADH
↑ osmolarității plasmatice	↓ osmolarității plasmatice
↓ volemiei	↑ volemiei
↓ presiunii sangvine	↑ presiunii sangvine
Greața	
Hipoxia	
Medicamente:	Medicamente:
Morfină	Alcool
Nicotină	Clonidină (antihipertensiv)
Ciclofosfamidă	Haloperidol (inhibitor al secreției de dopamină)

reflexe cardio-pulmonare, ambele tipuri fiind prezentate în Capitolul 18. Originea acestor arcuri reflexe se află la nivelul unor zone ale sistemului circulator în care presiunea este ridicată, precum arcul aortic și sinusul carotidian, dar și în zone în care presiunea este scăzută, în special la nivelul atriilor. Stimulii declanșează impulsuri nervoase aferente care circulă prin nervii vagi și glosofaringieni, ai căror axoni fac sinapsă în nucleii tractului solitar. De la nivelul acestor nuclei, impulsurile sunt proiectate în nucleii hipotalamici care controlează sinteza și secreția de ADH.

Așadar, pe lângă creșterea osmolarității, există alți doi stimuli care amplifică secreția de ADH: (1) scăderea presiunii arteriale și (2) scăderea volumului sangvin. Atunci când presiunea arterială și volemia scad (de exemplu în timpul unui episod hemoragic), creșterea secreției de ADH determină intensificarea reabsorbției de apă la nivel renal, contribuind astfel la normalizarea presiunii sangvine și a volemiei.

IMPORTANȚA CANTITATIVĂ A REFLEXELOR CARDIOVASCULARE ȘI A CREȘTERII OSMOLARITĂȚII ÎN STIMULAREA SECREȚIEI DE ADH

După cum se observă în **Figura 29-11**, secreția de ADH este stimulată atât de scăderea volemiei, cât și de creșterea osmolarității lichidului extracelular. Nivelul ADH este însă mult mai sensibil la variații mici ale osmolarității decât la variații similare ale volumului sangvin. De exemplu, modificarea osmolarității plasmatice cu numai 1% este suficientă pentru a induce creșterea nivelului de ADH. În schimb, în cazul pierderilor sangvine, nivelul ADH nu crește semnificativ decât atunci când volumul sangvin se reduce cu aproximativ 10%. Scăderea în continuare a volemiei conduce la creșterea rapidă a nivelului de ADH. Astfel, în cazul scăderii importante a volumului sangvin, reflexele cardiovasculare preiau rolul major în stimularea secreției de ADH. În mod normal, reglarea zilnică a secreției de ADH în timpul episoadelor de deshidratare depinde în principal de modificările osmolarității plasmatice. Răspunsul secreției de ADH la creșterea osmolarității este însă puternic intensificat atunci când se asociază scăderea volemiei.

Tabelul 29-3 Controlul senzației de sete

Accentuarea setei	Diminuarea setei
↑ osmolarității plasmatice	↓ osmolarității plasmatice
↓ volemiei	↑ volemiei
↓ presiunii sangvine	↑ presiunii sangvine
↑ angiotensinei II	↑ angiotensinei II
Uscăciunea mucoasei bucale	Distensia gastrică

ALȚI STIMULI CARE CONTRIBUIE LA REGLAREA SECREȚIEI DE ADH

Secreția de ADH poate fi crescută sau scăzută și de alți stimuli care acționează la nivelul sistemului nervos central, precum și de diverse medicamente și hormoni, după cum este prezentat în **Tabelul 29-2**. De exemplu, *greața* reprezintă un stimul potent al eliberării de ADH, care poate crește de până la 100 de ori după un episod de vomă. De asemenea, medicamente precum *nicotina* și *morfina* stimulează eliberarea de ADH, în timp ce altele, de exemplu *etanolul*, inhibă secreția de ADH. Creșterea diurezei înregistrată după consumul de alcool se datorează parțial inhibiției eliberării de ADH.

ROLUL SETEI ÎN CONTROLUL OSMOLARITĂȚII LICHIDULUI EXTRACELULAR ȘI AL CONCENTRAȚIEI EXTRACELULARE A SODIULUI

Rinichii minimalizează pierderea de apă din organism în timpul perioadelor asociate cu aport hidric scăzut datorită acțiunii mecanismului de feedback osmoreceptori-ADH. Aportul lichidian adecvat este însă necesar pentru echilibrarea pierderilor hidrice produse prin sudorație, respirație și la nivelul tractului gastrointestinal. Aportul de lichid este reglat de mecanismul care controlează senzația de sete, care în asociere cu mecanismul osmoreceptori-ADH controlează cu precizie osmolaritatea lichidului extracelular și concentrația extracelulară a sodiului.

Mulți dintre factorii care stimulează secreția de ADH determină și accentuarea setei, care este definită ca dorința conștientă de a bea apă.

CENTRII NERVOȘI CU ROL ÎN CONTROLUL SETEI

Revenind la **Figura 29-10**, trebuie menționat că aria de la nivelul peretelui antero-ventral al ventriculului III, care favorizează eliberarea de ADH, stimulează și setea. La nivelul zonei antero-laterale a nucleului preoptic se află o altă arie de dimensiuni reduse, a cărei stimulare electrică determină imediat ingestia de apă, iar acest comportament continuă atât timp cât stimularea este prezentă. Toate aceste arii sunt denumite împreună *centrul setei*.

Neuronii de la nivelul centrului setei răspund la injectarea în circulația sangvină a unor soluții saline hipertone prin stimularea ingestiei de apă. Acești neuroni funcționează

aproape sigur ca osmoreceptori și activează senzația de sete într-o manieră similară cu stimularea eliberării de ADH.

Creșterea osmolarității lichidului cefalorahidian din ventriculul III are același efect de stimulare a ingestiei de apă. Se presupune că *organul vascular al laminei terminale*, care este localizat imediat inferior de suprafața ventriculară, la nivelul zonei inferioare a regiunii AV3V, este puternic implicat în medierea acestui efect.

FACTORI CARE STIMULEAZĂ SENZAȚIA DE SETE

Tabelul 29-3 rezumă unii dintre stimulii cunoscuți ai senzației de sete. Unul dintre cei mai importanți este reprezentat de *creșterea osmolarității lichidului extracelular, care conduce la deshidratare intracelulară la nivelul centrului setei.* Importanța acestui răspuns este evidentă: contribuie la creșterea gradului de diluție a lichidului extracelular și restabilește valoarea normală a osmolarității.

Scăderea volumului lichidului extracelular și a presiunii arteriale stimulează de asemenea senzația de sete pe o cale independentă de calea care implică stimulare în urma creșterii osmolarității plasmatice. Astfel, scăderea volemiei cauzată de hemoragie stimulează setea chiar dacă osmolaritatea plasmatică rămâne nemodificată. Aceasta se datorează probabil aferențelor neurale de la nivelul baroreceptorilor arteriali și cardio-pulmonari din sistemul circulator.

Un al treilea stimul important al senzației de sete este angiotensina II. Studiile efectuate la animale au demonstrat că angiotensina II acționează la nivelul organului subfornical și la nivelul organului vascular al laminei terminale. La nivelul acestor regiuni nu există barieră hematoencefalică, astfel încât peptidele de tipul angiotensinei II pot difuza în țesuturi. Deoarece secreția de angiotensină II este stimulată și de factori asociați cu hipovolemia și cu scăderea presiunii sangvine, influența acesteia asupra senzației de sete, precum și efectul de reducere a excreției lichidiene renale, contribuie la refacerea volumului sangvin și la revenirea la normal a presiunii sangvine.

Uscăciunea mucoasei bucale și deshidratarea mucoasei esofagiene stimulează setea. Ca urmare, un individ însetat poate ameliora aproape imediat senzația de sete după ce ingeră apă, chiar dacă apa nu a fost absorbită din tractul gastrointestinal și nu a influențat încă osmolaritatea lichidului extracelular.

Stimulii gastrointestinali și faringieni influențează senzația de sete. La animalele al căror esofag comunică cu mediul exterior, astfel încât apa nu este niciodată absorbită în sânge, ingestia de apă induce ameliorarea parțială a senzației de sete, cu toate că aceasta este numai temporară. De asemenea, distensia tractului gastrointestinal poate atenua parțial senzația de sete; de exemplu, umflarea intragastrică a unui balon ameliorează senzația de sete. Această ameliorare este însă de scurtă durată; dorința de a bea apă este satisfăcută complet numai atunci când osmolaritatea plasmatică și/sau volumul sangvin revin la normal.

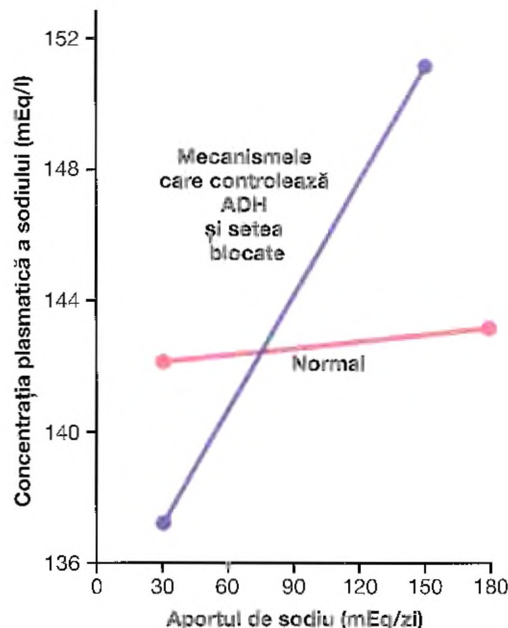


Figura 29-12. Efectul variațiilor mari ale aportului de sodiu asupra concentrației extracelulare a sodiului la câini aflați în condiții normale (*linia de culoare roșie*) și după ce mecanismele de feedback care controlează eliberarea de hormon antidiuretic (*ADH*) și senzația de sete au fost blocate (*linia de culoare albastră*). Trebuie remarcat că atunci când aceste mecanisme de feedback sunt nefuncționale, controlul concentrației extracelulare a sodiului este inadecvat. (*Prin amabilitatea Dr. David B. Young.*)

Capacitatea animalelor și a ființelor umane de a „cuantifica" aportul lichidian este importantă deoarece previne hidratarea excesivă. După ce o persoană bea apă, este necesar un interval de 30 până la 60 de minute pentru ca apa să fie reabsorbită și distribuită în tot organismul. Dacă senzația de sete nu ar fi ameliorată temporar după ingestia de apă, persoana ar continua să bea apă, iar în final s-ar ajunge la hiperhidratare și la creșterea excesivă a gradului de diluție a lichidelor corporale. Studiile experimentale au dovedit în mod repetat că volumul de apă ingerat de animale este aproape egal cu volumul necesar pentru readucerea la normal a osmolarității plasmatice și a volemiei.

INGESTIA DE APĂ ESTE DECLANȘATĂ LA O VALOARE PRAG A OSMOLARITĂȚII

Rinichii trebuie să excrete în mod continuu cel puțin o cantitate redusă de lichid, chiar dacă individul este deshidratat, pentru a elimina din organism excesul de solvați ingerați sau generați în procesele metabolice. De asemenea, apa este pierdută din organism prin evaporare la nivel pulmonar, prin tractul gastrointestinal și prin evaporare și sudorație la nivel cutanat. Ca urmare, tendința de deshidratare este permanentă și conduce la creșterea concentrației extracelulare a sodiului și a osmolarității lichidului extracelular.

Atunci când concentrația sodiului crește cu numai 2 mEq/l față de valoarea normală este activat mecanismul setei, cu declanșarea dorinței de a ingera apă. Această valoare este denumită *pragul declanșării senzației de sete.* Așadar, chiar și

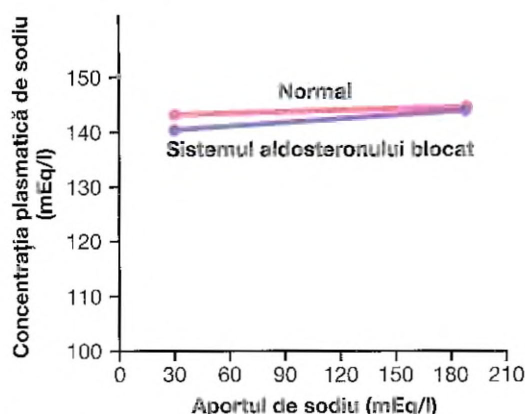


Figura 29-13. Efectul modificărilor largi ale aportului de sodiu asupra concentrației de sodiu a lichidului extracelular la câini în condiții normale (*linia roșie*) și după blocarea sistemului de feedback al aldosteronului (*linia albastră*). Concentrația sodiului este menținută relativ constantă în limite largi ale aportului cu sau fără mecanismul de feedback al aldosteronului. (*Prin amabilitatea Dr. David B. Young.*)

creșteri minime ale osmolarității plasmatice sunt în mod normal urmate de ingestie de apă, care restabilește valorile normale ale osmolarității și volumului lichidului extracelular. În acest fel, osmolaritatea lichidului extracelular și concentrația extracelulară a sodiului sunt controlate cu precizie.

MECANISMUL OSMORECEPTORI –ADH ȘI MECANISMELE DE REGLARE A SETEI ACȚIONEAZĂ ÎN MOD INTEGRAT ȘI ASTFEL CONTROLEAZĂ OSMOLARITATEA LICHIDULUI EXTRACELULAR ȘI CONCENTRAȚIA SODIULUI EXTRACELULAR

La un individ sănătos, mecanismul osmoreceptori-ADH și mecanismele de reglare a setei funcționează în paralel pentru a regla cu precizie osmolaritatea lichidului extracelular și concentrația sodiului, în pofida tendinței permanente spre deshidratare. Chiar și în cazul unor dereglări suplimentare, de exemplu aportul crescut de sare, aceste mecanisme de feedback sunt capabile de a menține osmolaritatea plasmatică la o valoare relativ constantă. În **Figura 29-12** se observă că o creștere a aportului de sodiu de până la șase ori față de valoarea normală are numai un efect minim asupra concentrației plasmatice a sodiului, atât timp cât mecanismele care controlează secreția de ADH și senzația de sete funcționează în mod normal.

Când unul dintre aceste două mecanisme devine nefuncțional, celălalt poate controla relativ eficient osmolaritatea și concentrația sodiului în lichidul extracelular, atât timp cât aportul de lichid este suficient pentru a echilibra volumul urinar obligatoriu zilnic și pierderile de apă produse prin respirație, sudorație și la nivel gastrointestinal. Totuși, dacă ambele mecanisme sunt afectate simultan, controlul concentrației plasmatice a sodiului și al osmolarității lichidului extracelular devine inadecvat; ca urmare, când aportul de sodiu crește, se înregistrează variații relativ mari ale natremiei.

În absența acțiunii mecanismelor de control menționate mai sus, niciun alt mecanism de feedback nu este capabil de a regla în mod adecvat natremia și osmolaritatea plasmatică.

Rolul angiotensinei II și al aldosteronului în controlul osmolarității lichidului extracelular și al concentrației extracelulare a sodiului

După cum s-a discutat în Capitolul 28, atât angiotensina II cât și aldosteronul joacă un rol important în reglarea reabsorbției ionilor de sodiu la nivelul tubulilor renali. Atunci când aportul de sodiu este scăzut, creșterea nivelurilor acestor hormoni stimulează reabsorbția renală a sodiului și astfel previne excreția crescută de sodiu, chiar dacă aportul de sodiu reprezintă numai 10% din valoarea normală. În mod contrar, atunci când aportul de sodiu este ridicat, scăderea nivelurilor acestor hormoni permite rinichilor să excrete cantități crescute de ioni de sodiu.

Datorită importanței angiotensinei II și aldosteronului în reglarea excreției renale de sodiu, se poate presupune în mod incorect că acești hormoni au rol important și în reglarea concentrației sodiului în lichidul extracelular. Cu toate că determină creșterea *cantității* de sodiu din lichidul extracelular, acești hormoni induc și creșterea volumului lichidului extracelular prin creșterea reabsorbției apei alături de sodiu. Ca urmare, *angiotensina II și aldosteronul au efect minim asupra* **concentrației** *sodiului, cu excepția situațiilor extreme.*

Importanța redusă a aldosteronului în reglarea concentrației extracelulare a sodiului este demonstrată prin experimentul prezentat în **Figura 29-13**. În figură este ilustrat efectul asupra concentrației plasmatice a sodiului al creșterii aportului de sodiu de până la șase ori, în două situații: (1) în condiții normale și (2) după blocarea secreției de aldosteron prin suprarenalectomie bilaterală și inițierea perfuziei de aldosteron cu o rată constantă, astfel încât nivelurile plasmatice să nu se poată modifica. Se observă că atunci când aportul de sodiu a fost crescut de șase ori, concentrația plasmatică s-a modificat în ambele situații cu numai 1-2%. Aceasta demonstrează că inclusiv atunci când este abolită funcționarea sistemului de feedback care controlează sinteza de aldosteron, concentrația plasmatică a sodiului este reglată în mod eficient. Un experiment similar a fost efectuat după blocarea sintezei de angiotensină II, iar rezultatele au fost identice.

Influența nesemnificativă a angiotensinei II și aldosteronului asupra concentrației plasmatice a sodiului se explică astfel. În primul rând, după cum s-a discutat mai sus, angiotensina II și aldosteronul determină creșterea reabsorbției renale atât a sodiului, cât și a apei, ceea ce conduce la creșterea volumului lichidului extracelular și a *cantității* de sodiu de la acest nivel, însă fără modificarea semnificativă a *concentrației* sodiului. În al doilea rând, atât timp cât mecanismele care controlează secreția de ADH și senzația de sete sunt funcționale, orice creștere a concentrației plasmatice a sodiului este compensată prin creșterea aportului de apă sau prin creșterea nivelului de ADH, ambele efecte determinând creșterea gradului de diluție a lichidului extracelular, care revine astfel la normal. În ceea ce privește reglarea concentrației sodiului în condiții normale, sistemele care controlează secreția de ADH și senzația de sete sunt

mult mai potente decât angiotensina II și aldosteronul. Chiar și la pacienții cu *hiperaldosteronism primar*, ale căror niveluri de aldosteron sunt extrem de ridicate, concentrația plasmatică a sodiului crește de obicei numai cu 3-5 mEq/l față de normal.

În condiții extreme, de exemplu atunci când secreția de aldosteron este abolită secundar suprarenalectomiei bilaterale sau bolii Addison (secreție foarte scăzută sau absentă de aldosteron), pierderea de sodiu la nivel renal este foarte mare și se poate ajunge la scăderea concentrației plasmatice a sodiului. Una dintre explicații constă în faptul că pierderile masive de sodiu determină în final depleție volemică importantă și scăderea presiunii arteriale, ceea ce activează mecanismul setei prin intermediul reflexelor cardiovasculare. Aceasta conduce la scăderea suplimentară a concentrației plasmatice a sodiului, chiar dacă aportul crescut de apă contribuie la minimalizarea scăderii volumelor compartimentelor lichidiene.

Așadar, există situații extreme în care concentrația plasmatică a sodiului se modifică semnificativ, chiar dacă mecanismele care controlează secreția de ADH și senzația de sete funcționează normal. Chiar și în aceste cazuri, aceste sisteme sunt de departe cele mai potente mecanisme de feedback din organism care controlează osmolaritatea lichidului extracelular și concentrația extracelulară a sodiului.

Mecanismul care reglează apetitul pentru sare este important pentru controlul volumului lichidului extracelular și al concentrației extracelulare a sodiului

Pentru ca volumul lichidului extracelular și concentrația extracelulară a sodiului să fie menținute la valori normale, este necesar echilibrul între excreția și aportul de sodiu. În societatea modernă, aportul de sodiu este aproape întotdeauna mai mare decât cantitatea necesară pentru menținerea homeostaziei. De fapt, aportul mediu de sodiu al unui individ care consumă alimente procesate este de obicei cuprins între 100 și 200 mEq/zi, chiar dacă un aport cuprins între 10 și 20 mEq/zi ar fi suficient pentru supraviețuire și funcționare normală. Așadar, majoritatea indivizilor ingeră mult mai mult sodiu decât este necesar pentru menținerea homeostaziei și există dovezi care arată că acest aport crescut de sodiu are legătură cu creșterea incidenței afecțiunilor cardiovasculare, de exemplu a hipertensiunii arteriale.

Aportul crescut de sare este determinat parțial de faptul că atât animalele cât și ființele umane ingeră sare chiar dacă nu prezintă deficit de sodiu. Reglarea apetitului pentru sare are și o componentă comportamentală, care determină individul să ingereze sare atunci când în organism există deficit de sodiu. Această componentă este deosebit de importantă la animalele erbivore, la care aportul de sodiu este scăzut în mod natural, însă dorința de a ingera sare este de asemenea importantă la ființele umane care au deficit major de sodiu, cum sunt pacienții cu boală Addison. În aceste situații există un deficit sever al secreției de aldosteron, care conduce la pierderi excesive de sodiu prin urină și la scăderea volumului lichidului extracelular și a concentrației extracelulare a sodiului; ambele modificări stimulează dorința de a ingera sare.

În general, stimulii principali care determină creșterea apetitului pentru sare sunt deficitul de sodiu și scăderea volemiei sau a presiunii sangvine, asociată cu insuficiență circulatorie.

Bazele neurale ale mecanismului care reglează apetitul pentru sare sunt analoage cu cele ale mecanismului care reglează senzația de sete. Se pare că sunt implicați unii dintre aceiași centri neuronali din regiunea AV3V de la nivel cerebral, deoarece lezarea acestei zone la animale afectează adeseori simultan atât senzația de sete cât și apetitul pentru sare. De asemenea, reflexele circulatorii activate de scăderea presiunii sangvine sau a volemiei afectează simultan atât senzația de sete cât și apetitul pentru sare.

Bibliografie

Agre P: The aquaporin water channels. Proc Am Thorac Soc 3:5, 2006.

Antunes-Rodrigues J, de Castro M, Elias LL, et al: Neuroendocrine control of body fluid metabolism. Physiol Rev 84:169, 2004.

Bourque CW: Central mechanisms of osmosensation and systemic osmoregulation. Nat Rev Neurosci 9:519, 2008.

Cowen LE, Hodak SP, Verbalis JG: Age-associated abnormalities of water homeostasis. Endocrinol Metab Clin North Am 42:349, 2013.

Fenton RA: Essential role of vasopressin-regulated urea transport processes in the mammalian kidney. Pflugers Arch 458:169, 2009.

Fenton RA, Knepper MA: Mouse models and the urinary concentrating mechanism in the new millennium. Physiol Rev 87:1083, 2007.

Geerling JC, Loewy AD: Central regulation of sodium appetite. Exp Physiol 93:177, 2008.

Jovanovich AJ, Berl T: Where vaptans do and do not fit in the treatment of hyponatremia. Kidney Int 83:563, 2013.

Kennedy-Lydon TM, Crawford C, Wildman SS, Peppiatt-Wildman CM: Renal pericytes: regulators of medullary blood flow. Acta Physiol (Oxf) 207:212, 2013.

Klein JD, Blount MA, Sands JM: Molecular mechanisms of urea transport in health and disease. Pflugers Arch 464:561, 2012.

Kortenoeven ML, Fenton RA: Renal aquaporins and water balance disorders. Biochim Biophys Acta 1840:1533, 2014.

Koshimizu TA, Nakamura K, Egashira N, et al: Vasopressin V1a and V1b receptors: from molecules to physiological systems. Physiol Rev 92:1813, 2012.

Lehrich RW, Ortiz-Melo DI, Patel MB, Greenberg A: Role of vaptans in the management of hyponatremia. Am J Kidney Dis 62:364, 2013.

McKinley MJ, Johnson AK: The physiological regulation of thirst and fluid intake. News Physiol Sci 19:1, 2004.

Pallone TL, Zhang Z, Rhinehart K: Physiology of the renal medullary microcirculation. Am J Physiol Renal Physiol 284:F253, 2003.

Pannabecker TL: Comparative physiology and architecture associated with the mammalian urine concentrating mechanism: role of inner medullary water and urea transport pathways in the rodent medulla. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 304:R488, 2013.

Sands JM, Bichet DG: Nephrogenic diabetes insipidus. Ann Intern Med 144:186, 2006.

Sands JM, Layton HE: The physiology of urinary concentration: an update. Semin Nephrol 29:178, 2009.

Sharif-Naeini R, Ciura S, Zhang Z, Bourque CW: Contribution of TRPV channels to osmosensory transduction, thirst, and vasopressin release. Kidney Int 73:811, 2008.

Sladek CD, Johnson AK: Integration of thermal and osmotic regulation of water homeostasis: the role of TRPV channels. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 305(7):R669, 2013.

Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, et al: Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. Am J Med 126(10 Suppl 1):S1, 2013.



Reglarea renală a nivelurilor ionilor de potasiu, calciu, fosfat și magneziu; acțiunile integrate ale mecanismelor renale pentru controlul volemiei și volumului lichidului extracelular

REGLAREA CONCENTRAȚIEI POTASIULUI ÎN LICHIDUL EXTRACELULAR ȘI A EXCREȚIEI DE POTASIU

Concentrația ionilor de potasiu în lichidul extracelular este în mod normal menținută în jurul valorii de 4,2 mEq/l, variațiile depășind rareori ± 0,3 mEq/l. Acest control precis este necesar deoarece numeroase funcții celulare sunt foarte sensibile la variațiile concentrației extracelulare a ionilor de potasiu. De exemplu, o creștere a concentrației plasmatice a potasiului de numai 3-4 mEq/l poate conduce la aritmii cardiace, iar concentrații mai ridicate pot determina stop cardiac sau fibrilație ventriculară.

Reglarea concentrației extracelulare a potasiului este dificilă, deoarece peste 98% din cantitatea totală de potasiu din organism este localizată intracelular, iar numai 2% în lichidul extracelular (**Figura 30-1**). În cazul unui adult cu greutatea de 70 kilograme, la care volumul lichidului intracelular este de aproximativ 28 litri (40% din greutatea corporală), iar volumul lichidului extracelular este de aproximativ 14 litri (20% din greutatea corporală), în spațiul intracelular există aproximativ 3920 mEq de potasiu, iar în lichidul extracelular o cantitate de numai 59 mEq. De asemenea, la o singură masă este ingerată în mod normal o cantitate de până la 50 mEq, iar aportul de potasiu variază între 50 și 200 mEq/zi; ca urmare, dacă potasiul nu ar fi îndepărtat rapid din lichidul extracelular, s-ar instala o afecțiune cu potențial letal numită *hiperpotasemie* (creșterea concentrației plasmatice a ionilor de potasiu). În mod similar, în absența unor mecanisme compensatorii adecvate, cu acțiune rapidă, pierderea unei cantități mici de potasiu din lichidul extracelular ar determina *hipopotasemie* severă (scăderea concentrației plasmatice a potasiului).

Menținerea concentrației plasmatice constante a potasiului depinde în principal de excreția renală, deoarece cantitatea de potasiu excretată odată cu materiile fecale reprezintă numai între 5 și 10% din cantitatea ingerată. Așadar, menținerea constantă a potasemiei implică reglarea renală rapidă și precisă a excreției de potasiu în funcție de variațiile aportului, situația fiind valabilă și pentru majoritatea celorlalte tipuri de electroliți.

Controlul distribuției ionilor de potasiu între compartimentele extracelular și intracelular joacă de asemenea un rol important în homeostazie. Deoarece peste 98% din cantitatea totală de potasiu din organism este localizată în celule, spațiul intracelular poate funcționa asemeni unei zone de depozitare a excesului de potasiu în timpul episoadelor de hiperpotasemie, sau asemeni unei surse de potasiu în timpul episoadelor de hipopotasemie. Așadar, redistribuția ionilor de potasiu între compartimentele lichidiene intracelular și extracelular reprezintă prima linie de apărare împotriva variațiilor concentrației extracelulare a ionilor de potasiu.

REGLAREA DISTRIBUȚIEI INTERNE A IONILOR DE POTASIU

După ingestia unei mese, concentrația extracelulară a potasiului ar crește până la un nivel letal dacă potasiul ingerat nu ar fi transportat rapid în spațiul intracelular. De exemplu, absorbția a 40 mEq de potasiu (cantitatea ingerată la o masă bogată în legume și fructe) în lichidul extracelular, al cărui volum este de 14 litri, ar conduce la creșterea concentrației plasmatice a potasiului cu aproximativ 2,9 mEq/l dacă întreaga cantitate de potasiu ar rămâne în compartimentul extracelular. Din fericire, cea mai mare parte a potasiului ingerat este transportată rapid în celule, până când rinichii elimină cantitatea aflată în exces. În **Tabelul 30-1** sunt trecuți în revistă unii dintre factorii care influențează distribuția ionilor de potasiu între compartimentele intracelular și extracelular.

Insulina stimulează transportul potasiului în celule. Insulina determină creșterea influxului celular de potasiu după masă. La persoanele cu deficit de insulină secundar diabetului zaharat, creșterea concentrației plasmatice de potasiu după masă este mult mai mare decât în mod normal. Tratamentul injectabil cu insulină contribuie însă la corectarea hiperpotasemiei.

Aldosteronul determină creșterea transportului intracelular al potasiului. Creșterea aportului de potasiu stimulează și secreția de aldosteron, care amplifică influxul celular de potasiu. Excesul de aldosteron (sindromul Conn) se asociază aproape invariabil cu hipopotasemie, parțial deoarece potasiul extracelular este transportat în celule. În mod contrar, pacienții cu deficit de aldosteron (boala Addison) prezintă adeseori hiperpotasemie importantă, atât

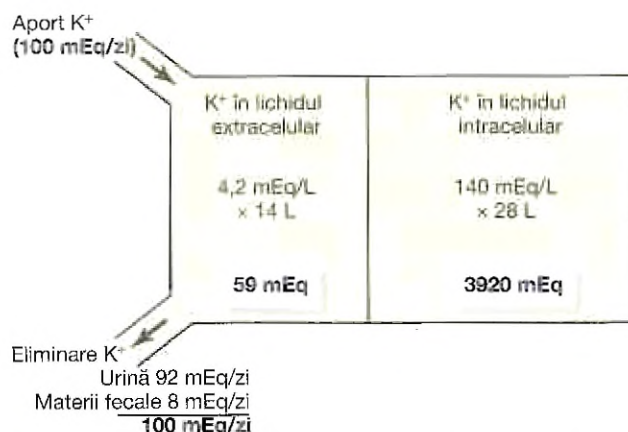


Figura 30-1. Aportul normal de potasiu, distribuția normală a ionilor de potasiu în compartimentele lichidiene ale organismului și valoarea normală a excreției de potasiu.

Tabelul 30-1 Factori care influențează distribuția ionilor de potasiu între lichidul intracelular și lichidul extracelular.

Factori care determină transportul K^+ în celule (care reduc $[K^+]$ extracelular)	Factori care determină transportul K^+ în afara celulelor (care cresc $[K^+]$ extracelular)
Insulină	Deficit de insulină (diabet zaharat)
Aldosteron	Deficit de aldosteron (boala Addison)
Stimulare β-adrenergică	Inhibiție β-adrenergică
Alcaloză	Acidoză
	Liză celulară
	Efort fizic intens
	Creșterea osmolarității lichidului extracelular

din cauza acumulării de potasiu în spațiul extracelular, cât și ca urmare a retenției renale de potasiu.

Stimularea β-adrenergică amplifică transportul intracelular al potasiului. Creșterea secreției de catecolamine, în special de epinefrină, determină deplasarea ionilor de potasiu din lichidul extracelular în lichidul intracelular, în principal prin activarea receptorilor β_2-adrenergici. Tratamentul hipertensiunii arteriale cu blocanți ai receptorilor β-adrenergici, de exemplu cu propranolol, induce efluxul celular de potasiu și tendința la hiperpotasemie.

Tulburările acido-bazice determină modificări ale distribuției ionilor de potasiu. Acidoza metabolică determină creșterea concentrației extracelulare a ionilor de potasiu, parțial prin inducerea efluxului celular de potasiu, în timp ce alcaloza metabolică reduce concentrația extracelulară a potasiului. Cu toate că mecanismele care reglează efectul concentrației ionilor de hidrogen asupra distribuției potasiului nu sunt pe deplin înțelese, unul dintre efectele creșterii concentrației ionilor de hidrogen este reprezentat de diminuarea activității pompei sodiu-potasiu ATP-aza. Acest efect determină scăderea influxului celular de potasiu și creșterea concentrației extracelulare a acestui ion.

Distrucțiile celulare determină creșterea concentrației extracelulare a potasiului. Atunci când celulele sunt distruse, cantitățile mari de potasiu din spațiile intracelulare sunt eliberate în compartimentul extracelular. Dacă este distrus un volum tisular important, se poate produce hiperpotasemie semnificativă, situație întâlnită în cazul leziunilor musculare grave sau în cazul lizei eritrocitare importante.

Activitatea fizică intensă conduce la hiperpotasemie prin eliberarea de potasiu din celulele mușchiului scheletic. În timpul activității fizice prelungite este eliberat potasiu din celulele musculare în lichidul extracelular. De obicei hiperpotasemia este ușoară, însă poate fi semnificativă din punct de vedere clinic la pacienții tratați cu blocante β-adrenergice sau la cei cu deficit de insulină care efectuează exerciții fizice intense și prelungite. Rareori, hiperpotasemia poate fi suficient de gravă încât să inducă manifestări de toxicitate cardiacă.

Creșterea osmolarității lichidului extracelular determină redistribuția ionilor de potasiu din celule în lichidul extracelular. Creșterea osmolarității lichidului extracelular determină efluxul apei din celule prin mecanism osmotic. Deshidratarea celulară conduce la creșterea concentrației intracelulare a potasiului, astfel încât este favorizată difuziunea ionilor de potasiu în afara celulelor și implicit creșterea concentrației extracelulare a acestora. Scăderea osmolarității lichidului extracelular are efect contrar.

PRIVIRE DE ANSAMBLU ASUPRA EXCREȚIEI RENALE DE POTASIU

Excreția de potasiu este determinată de acțiunea combinată a trei procese renale: (1) rata filtrării ionilor de potasiu (egală cu RFG înmulțită cu concentrația plasmatică a potasiului), (2) rata reabsorbției tubulare a ionilor de potasiu și (3) rata secreției tubulare a potasiului. Rata normală de filtrare a potasiului este de aproximativ 756 mEq/zi (RFG = 180 l/zi înmulțită cu concentrația plasmatică a potasiului de 4,2 mEq/l); această rată de filtrare este menținută relativ constantă prin acțiunea mecanismelor de autoreglare a RFG discutate anterior și datorită preciziei cu care este reglată concentrația plasmatică a potasiului. Anumite boli renale pot determina însă scăderea marcată a RFG și implicit acumularea importantă de potasiu, cu hiperpotasemie consecutivă.

În **Figura 30-2** este prezentat rezumatul proceselor tubulare renale care controlează excreția de potasiu în condiții normale. Aproximativ 65% din cantitatea de potasiu

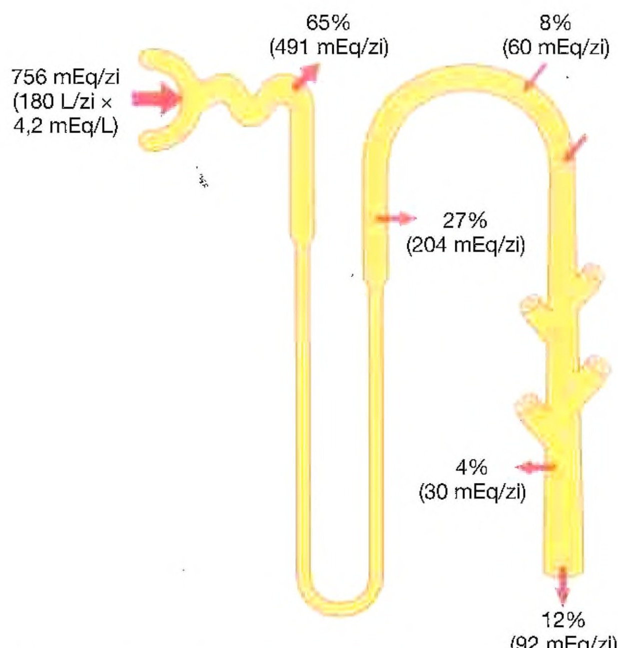


Figura 30-2. Situsurile de la nivelul tubulilor renali implicate în reabsorbția și secreția ionilor de potasiu. Potasiul este reabsorbit în tubul proximal și în brațul ascendent al ansei Henle, astfel încât numai aproximativ 8% din cantitatea filtrată ajunge la nivelul tubulului distal. Secreția de potasiu la nivelul celulelor principale ale tubulilor distali și colectori determină creșterea acestei cantități, însă are loc și reabsorbția potasiului, proces realizat de celulele intercalate; așadar, excreția zilnică este de aproximativ 12% din întreaga cantitate de potasiu filtrată la nivelul capilarelor glomerulare. Procentajele indică ce fracțiune din cantitatea filtrată este reabsorbită sau secretată la nivelul diferitelor segmente tubulare.

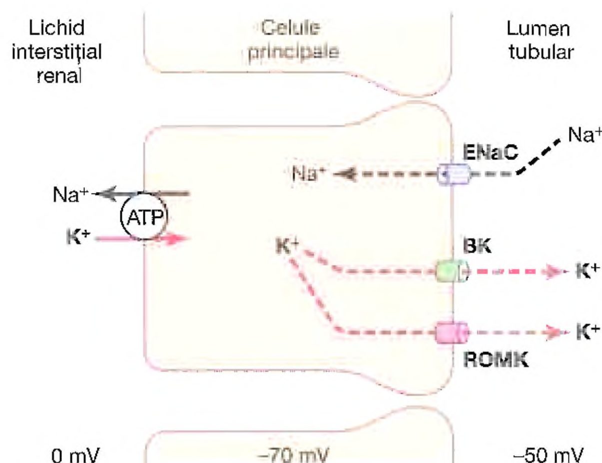


Figura 30-3. Mecanismele secreției de potasiu și reabsorbției de sodiu la nivelul celulelor principale situate în segmentele terminale ale tubulilor distali și în tubulii colectori. BK, canal de potasiu „mare"; ENaC, canal epitelial de sodiu; ROMK, canal de potasiu de la nivelul zonei externe a medularei renale.

filtrată este reabsorbită în tubulul proximal. O cantitate de 25-30% este reabsorbită în ansa Henle, în special la nivelul segmentului gros al brațului ascendent, unde se realizează cotransportul activ al potasiului împreună cu ionii de sodiu și clor. Așadar, atât în tubului proximal cât și în ansa Henle se reabsoarbe o proporție relativ constantă din cantitatea de potasiu filtrată. Variațiile procesului de reabsorbție a potasiului de la nivelul acestor segmente tubulare pot influența excreția de potasiu, însă în mod normal variațiile excreției de potasiu nu sunt secundare acestora. De asemenea, potasiul este reabsorbit într-o oarecare măsură și la nivelul tubulilor colectori și ductelor colectoare; cantitatea reabsorbită în aceste segmente ale nefronului variază în funcție de aportul de potasiu.

Variațiile zilnice ale excreției de potasiu sunt determinate în principal de variațiile secreției de potasiu la nivelul tubulilor distali și colectori. Cele mai importante situsuri cu rol în reglarea excreției de potasiu sunt reprezentate de celulele principale din segmentele terminale ale tubulilor distali și din segmentele corticale ale tubulilor colectori. La nivelul acestor segmente tubulare, potasiul poate fi reabsorbit sau secretat, în funcție de necesitățile organismului. În cazul unui aport obișnuit de potasiu de 100 mEq/zi, excreția renală zilnică de potasiu trebuie să fie de aproximativ 92 mEq/zi (restul de 8 mEq este eliminat odată cu materiile fecale). Aproximativ 60 mEq/zi de potasiu sunt secretați la nivelul tubulilor distali și colectori, reprezentând cea mai mare parte a cantității de potasiu excretate.

Când aportul de potasiu este ridicat, excreția suplimentară a ionilor de potasiu se realizează aproape în totalitate prin creșterea secreției tubulare a potasiului la nivelul tubulilor distali și colectori. De fapt, atunci când dieta conține cantități extrem de mari de potasiu, excreția de potasiu poate depăși cantitatea de potasiu din filtratul glomerular, fapt care indică potența ridicată a mecanismului de secreție tubulară a ionilor de potasiu.

Atunci când aportul de potasiu scade sub valoarea normală, rata de secreție tubulară a ionilor de potasiu la nivelul tubulilor distali și colectori se reduce, ceea ce conduce la diminuarea excreției urinare de potasiu. Când aportul de potasiu este extrem de scăzut, la nivelul segmentelor distale ale nefronului se produce reabsorbția ionilor de potasiu, astfel încât excreția de potasiu poate scădea până la 1% din cantitatea de potasiu din filtratul glomerular (devenind mai mică de 10 mEq/zi). În această situație poate apărea hipopotasemie severă.

Așadar, excreția potasiului este reglată în mod normal la nivelul tubulilor distali și colectori, unde ionii de potasiu pot fi reabsorbiți sau secretați, în funcție de necesitățile organismului. În secțiunea următoare sunt prezentate mecanismele fundamentale ale secreției de potasiu și factorii care reglează acest proces.

SECREȚIA DE POTASIU LA NIVELUL CELULELOR PRINCIPALE DIN TUBULII DISTALI ȘI DIN SEGMENTELE CORTICALE ALE TUBULILOR COLECTORI

Celulele care secretă potasiu, localizate în segmentele terminale ale tubulilor distali și în segmentele corticale ale

tubulilor colectori, sunt denumite *celule principale* și reprezintă aproximativ 90% din celulele epiteliale ale acestor structuri. În **Figura 30-3** sunt prezentate principalele mecanisme celulare implicate în secreția potasiului de către celulele principale.

Secreția de potasiu din circulația sangvină în lumenul tubulilor renali este un proces în două etape, care debutează cu transportul ionilor de potasiu din spațiul interstițial în celule, realizat de pompa sodiu-potasiu ATP-aza localizată la nivelul membranei bazo-laterale a celulelor principale; această pompă transportă ioni de sodiu din celule în spațiul interstițial și simultan transportă ionii de potasiu în spațiul intracelular.

A doua etapă a procesului este reprezentată de difuziunea pasivă a ionilor de potasiu din interiorul celulelor în lichidul tubular. Pompa sodiu-potasiu ATP-ază creează un gradient de concentrație intracelulară ridicat, care asigură forța necesară pentru difuziunea pasivă a ionilor de potasiu din celulă în lumenul tubular. Porțiunea luminală a membranelor celulelor principale este înalt permeabilă pentru potasiu, deoarece la acest nivel există două tipuri de canale speciale care permit difuziunea rapidă a ionilor de potasiu prin membrană: (1) *canalele de potasiu din zona externă a medularei renale (ROMK)* și (2) *canalele de potasiu „mari" (BK)* cu conductanță înaltă. Ambele tipuri de canale sunt necesare pentru o excreție renală eficientă a ionilor de potasiu, iar numărul lor la nivelul membranei luminale crește atunci când aportul de potasiu este ridicat.

Controlul secreției de potasiu la nivelul celulelor principale. Factorii principali care controlează secreția tubulară de potasiu realizată de celulele principale din segmentele terminale ale tubulilor distali și din segmentele corticale ale tubulilor colectori sunt: (1) activitatea pompei de sodiu-potasiu ATP-ază, (2) gradientul electrochimic pentru secreția potasiului din circulația sangvină în lumenul tubular și (3) permeabilitatea pentru potasiu a porțiunii luminale a celulelor principale. Acești trei factori sunt la rândul lor reglați de alți factori care vor fi discutați ulterior.

Celulele intercalate pot reabsorbi sau secreta ionii de potasiu. În situațiile asociate cu depleție severă de potasiu, la nivelul tubulilor distali și colectori încetează secreția de potasiu și începe reabsorbția ionilor de potasiu. Acest proces de reabsorbție se realizează la nivelul *celulelor intercalate de tip A*; cu toate că mecanismul nu este complet elucidat, se presupune că este implicată pompa *hidrogen-potasiu ATP-aza*, localizată la nivelul membranei luminale (a se vedea Capitolul 28, **Figura 28-13**). Acest sistem de transport reabsoarbe ionii de potasiu la schimb cu ionii de hidrogen, care sunt secretați în lumenul tubular, iar potasiul difuzează apoi în circulație prin porțiunile bazo-laterale ale membranelor celulare. Mecanismul de transport este necesar pentru reabsorbția potasiului atunci când există depleție de potasiu în spațiul extracelular, însă în condiții normale joacă un rol nesemnificativ în reglarea excreției de potasiu.

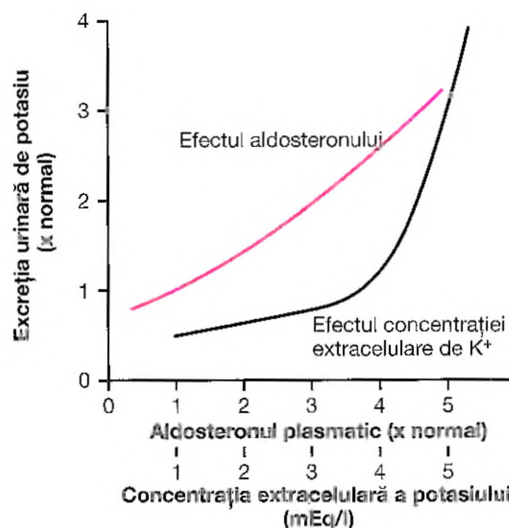


Figura 30-4. Efectul concentrației plasmatice a aldosteronului (*linia de culoare roșie*) și al concentrației extracelulare a ionilor de potasiu (*linia de culoare neagră*) asupra ratei de excreție urinară a potasiului. Acești factori stimulează secreția de potasiu realizată de celulele principale localizate în segmentele corticale ale tubulilor colectori. (*Reprodus după Young DB, Paulsen AW: Interrelated effects of aldosterone and plasma potassium on potassium excretion. Am J Physiol 244:F28, 1983.*)

Atunci când există un exces de potasiu, *celulele intercalate de tip B* localizate în segmentele distale tubulilor distali și în tubulii colectori secretă în mod activ ioni de potasiu în lumenul tubular și au funcții opuse celulelor de tip A (a se vedea Capitolul 28, **Figura 28-13**). Potasiul este transportat în interiorul celulelor intercalate de tip B prin intermediul unei pompe hidrogen-potasiu ATP-ază, situată la nivelul membranei bazo-laterale, iar apoi difuzează în lumenul tubular prin canalele de potasiu.

REZUMATUL PRINCIPALILOR FACTORI CARE REGLEAZĂ SECREȚIA DE POTASIU

Deoarece reglarea excreției de potasiu se realizează predominant prin modificarea secreției de potasiu la nivelul celulelor principale din segmentele terminale ale tubulilor distali și din tubulii colectori, sunt abordați în continuare factorii principali care influențează acest proces de secreție. Cei mai importanți factori care *stimulează* secreția de potasiu sunt: (1) creșterea concentrației extracelulare a potasiului, (2) creșterea nivelului de aldosteron și (3) creșterea fluxului lichidian la nivelul tubulilor renali.

Un factor care *reduce* secreția de potasiu este reprezentat de creșterea concentrației ionilor de hidrogen (acidoza).

Creșterea concentrației extracelulare a potasiului stimulează secreția de potasiu. Rata secreției de potasiu la nivelul tubulilor distali și colectori este stimulată în mod direct de creșterea concentrației extracelulare a potasiului, după cum este ilustrat în **Figura 30-4**. Acest efect este important în special atunci când concentrația extracelulară

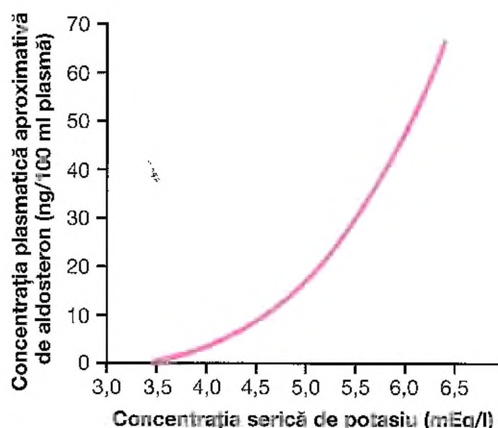


Figura 30-5. Efectul concentrației extracelulare a ionilor de potasiu asupra concentrației plasmatice a aldosteronului. Trebuie remarcat că variații ușoare ale concentrației potasiului determină variații importante ale concentrației aldosteronului.

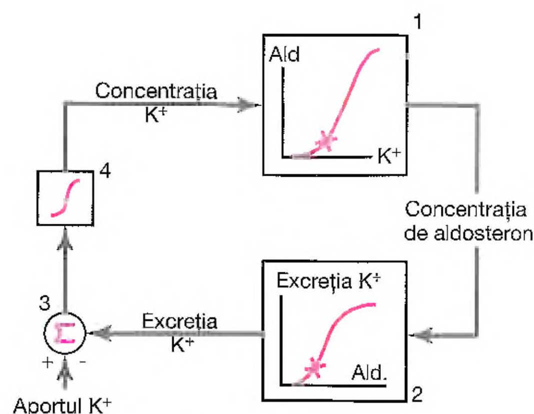


Figura 30-6. Prezentare schematică a mecanismului de feedback prin care concentrația extracelulară a potasiului este reglată de aldosteron (*Ald*).

a potasiului crește peste valoarea de 4,1 mEq/l, valoare ușor mai mică decât concentrația normală. Ca urmare, creșterea concentrației plasmatice a potasiului reprezintă unul dintre cele mai importante mecanisme care determină stimularea secreției de potasiu și care reglează concentrația extracelulară a ionilor de potasiu.

Creșterea aportului de potasiu prin dietă și creșterea concentrației extracelulare a ionilor de potasiu amplifică secreția de potasiu prin patru mecanisme:

1. Creșterea concentrației extracelulare a ionilor de potasiu stimulează pompa sodiu-potasiu ATP-aza, astfel încât crește transportul ionilor de potasiu prin porțiunile bazo-laterale ale membranelor celulelor principale. Aceasta conduce la creșterea concentrației intracelulare a ionilor de potasiu, urmată de difuziunea acestora în lumenul tubulilor renali prin membrana luminală.
2. Creșterea concentrației extracelulare a ionilor de potasiu determină amplificarea gradientului de concentrație pentru potasiu între lichidul interstițial renal și interiorul celulelor epiteliale; aceasta reduce retrodifuziunea ionilor de potasiu din interiorul celulelor principale spre spațiul interstițial, prin membrana bazo-laterală.
3. Creșterea aportului de potasiu stimulează sinteza canalelor de potasiu și translocarea acestora din citosol pe membrana luminală, ceea ce amplifică difuziunea ionilor de potasiu prin membrană.
4. Creșterea concentrației ionilor de potasiu determină stimularea secreției de aldosteron la nivelul corticosuprarenalei, hormon care amplifică secreția de potasiu, după cum este discutat în continuare.

Aldosteronul stimulează secreția de potasiu. Aldosteronul stimulează reabsorbția activă a ionilor de sodiu la nivelul celulelor principale din segmentele terminale ale tubulilor distali și din tubulii colectori (a se vedea Capitolul 28). Acest efect este mediat de pompa sodiu-potasiu ATP-aza, care transportă inițial ionii de sodiu în spațiul interstițial prin membrana bazo-laterală și apoi în circulația sangvină, iar simultan pompează ionii de potasiu în interiorul celulelor. Astfel, aldosteronul are un rol important în controlul ratei de secreție a potasiului la nivelul celulelor principale.

Un al doilea efect al aldosteronului este reprezentat de creșterea numărului de canale de potasiu de la nivelul membranei luminale și consecutiv a permeabilității membranei luminale pentru ionii de potasiu, astfel încât secreția de potasiu este amplificată. Ca urmare, aldosteronul are un efect puternic de creștere a secreției de potasiu, efect ilustrat în **Figura 30-4**.

Creșterea concentrației extracelulare a ionilor de potasiu stimulează secreția de aldosteron. În cadrul mecanismelor de control prin feedback negativ, factorul care este controlat influențează prin feedback elementele de control. În cazul sistemului aldosteron-potasiu, rata secreției de aldosteron la nivelul glandelor suprarenale este controlată de concentrația extracelulară a ionilor de potasiu. În **Figura 30-5** se observă că o creștere a concentrației plasmatice a potasiului de aproximativ 3 mEq/l determină creșterea concentrației plasmatice a aldosteronului de la o valoare aproape nulă până la 60 ng/100 ml, concentrație de aproape 10 ori mai mare decât valoarea normală.

Efectul de stimulare a secreției de aldosteron de către concentrația ionilor de potasiu este o componentă a unui mecanism de feedback cu potență înaltă care reglează excreția de potasiu, după cum este ilustrat în **Figura 30-6**. În cadrul acestui mecanism de feedback, creșterea concentrației plasmatice a potasiului stimulează secreția de aldosteron, iar astfel determină creșterea nivelului plasmatic al aldosteronului (chenarul 1). Acesta induce creșterea marcată a excreției renale a potasiului (chenarul 2). Aceasta conduce la revenirea la normal a concentrației extracelulare a ionilor de potasiu (chenarele 3 și 4). Așadar, acest mecanism de feedback acționează sinergic cu efectul direct al creșterii concentrației extracelulare a ionilor de potasiu pentru a intensifica procesul de excreție a potasiului atunci când aportul de potasiu este crescut (**Figura 30-7**).

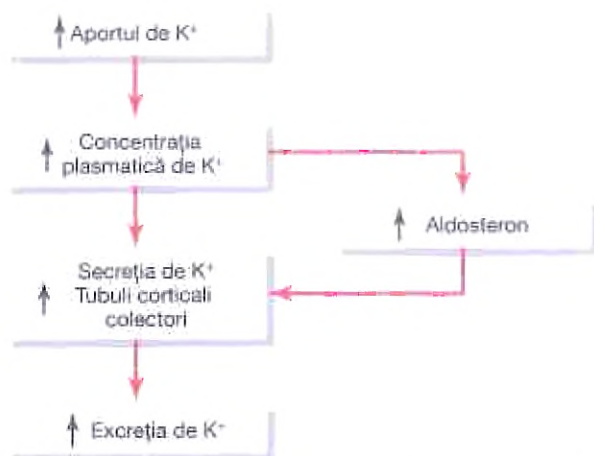


Figura 30-7. Mecanismele principale prin care aportul crescut de potasiu determină creșterea excreției de ioni de potasiu. Se observă că hiperpotasemia determină creșterea secreției de potasiu la nivelul segmentelor corticale ale tubulilor colectori atât prin acțiune directă, cât și indirect, prin creșterea concentrației plasmatice a aldosteronului.

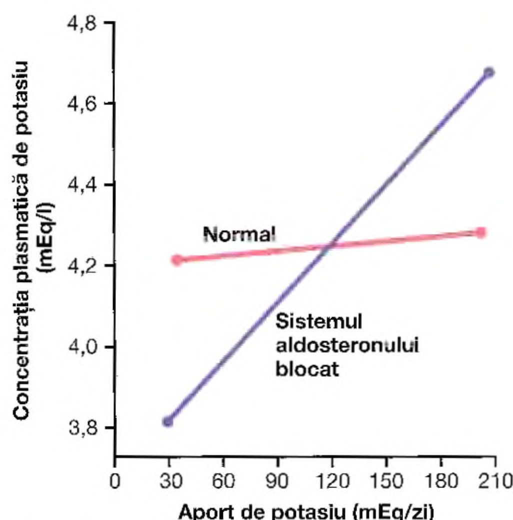


Figura 30-8. Efectul variațiilor importante ale aportului de potasiu asupra concentrației extracelulare a ionilor de potasiu în condiții normale (*linia de culoare roșie*) și după blocarea mecanismului de feedback aldosteron-potasiu (*linia de culoare albastră*). Se observă că blocarea mecanismului de feedback este urmată de tulburări severe ale concentrației extracelulare a potasiului. (*Prin amabilitatea Dr. David B. Young*)

Reglarea concentrației potasiului este afectată de blocarea mecanismului de feedback aldosteron-potasiu. Când secreția de aldosteron este abolită, de exemplu la pacienții cu boală Addison, secreția renală de potasiu este afectată, fapt care conduce la creșterea concentrației extracelulare a potasiului până la valori potențial letale. În mod contrar, când există secreție în exces de aldosteron (hiperaldosteronism primar), secreția de potasiu crește foarte mult, fiind caracterizată prin depleție renală de potasiu și hipopotasemie.

Pe lângă acest efect stimulator asupra secreției renale de potasiu, aldosteronul stimulează de asemenea transportul

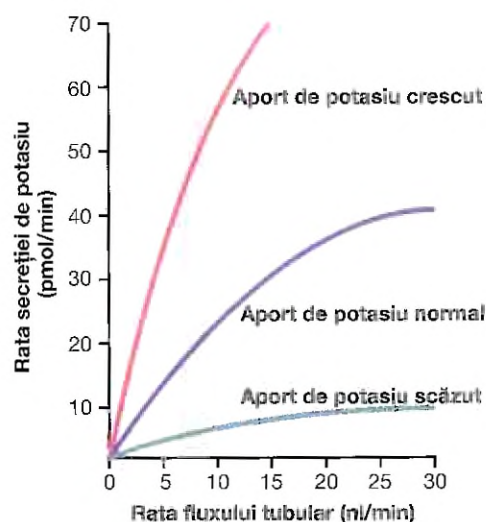


Figura 30-9. Relația dintre fluxul lichidian din segmentele corticale ale tubulilor colectori și secreția de potasiu și efectele modificării aportului de potasiu. Se observă că un aport crescut de potasiu amplifică semnificativ efectul de creștere a fluxului lichidian în tubulii renali cu rol în intensificarea secreției de potasiu. Coloana de culoare gri indică valoarea normală a ratei fluxului tubular în majoritatea stărilor fiziologice. (*Date din Malnic G, Berliner RW, Giebisch G: Flow dependence of K+ secretion in cortical distal tubes of the rat. Am J Physiol 256:F932, 1989.*)

potasiului în celule, efect care amplifică potența sistemului de feedback aldosteron-potasiu, după cum a fost discutat anterior.

Importanța cantitativă specială a mecanismului de feedback aldosteron-potasiu este ilustrată în **Figura 30-8**. În cadrul acestui experiment, aportul de potasiu a fost crescut de aproape șapte ori la câini, în două situații: (1) condiții normale și (2) după blocarea mecanismului de feedback aldosteron-potasiu prin extirparea glandelor suprarenale, urmată de inițierea perfuziei de aldosteron cu rată constantă, astfel încât concentrația plasmatică a aldosteronului nu se putea modifica.

S-a observat că la animalele normale creșterea de șapte ori a aportului de potasiu a determinat numai o creștere ușoară a concentrației potasiului, de la 4,2 la 4,3 mEq/l. Așadar, atunci când mecanismul de feedback aldosteron-potasiu funcționează normal, concentrația potasiului este controlată cu precizie, în ciuda variațiilor largi ale aportului.

Când însă mecanismul de feedback aldosteron-potasiu a fost blocat, aceleași creșteri ale aportului de potasiu au cauzat creșteri mult mai mari ale concentrației potasiului, de la 3,8 la aproape 4,7 mEq/l. Astfel, atunci când mecanismul de feedback aldosteron-potasiu este blocat, controlul concentrației potasiului este sever afectat. Afectarea similară a reglării concentrației potasiului este întâlnită la persoanele cu anomalii funcționale ale mecanismului de feedback aldosteron-potasiu, de exemplu la pacienții cu hiperaldosteronism primar (la care nivelul aldosteronului este prea ridicat) sau la cei cu boală Addison (la care nivelul aldosteronului este prea scăzut).

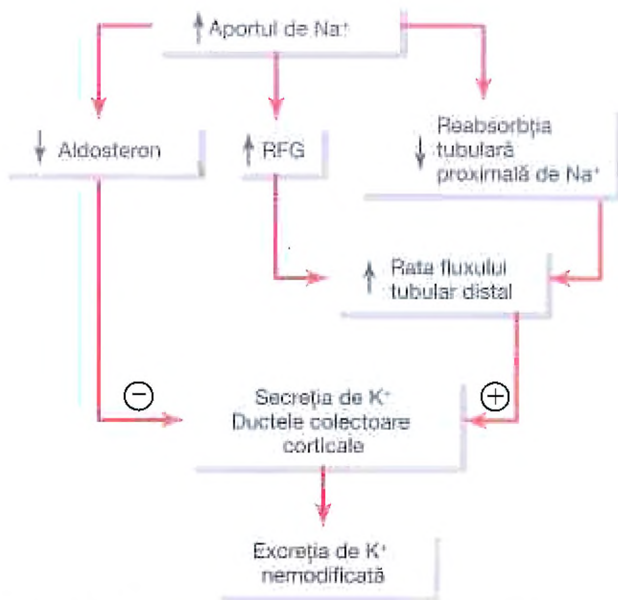


Figura 30-10. Efectul aportului crescut de sodiu asupra excreției renale de potasiu. Trebuie remarcat că o dietă bogată în sodiu induce scăderea nivelului plasmatic al aldosteronului, cu tendința de scădere a secreției de potasiu la nivelul segmentelor corticale ale tubulilor colectori. Însă aportul crescut de sodiu determină simultan și creșterea fluxului lichidian la nivelul segmentelor corticale ale ductelor colectoare, care tinde să crească secreția de potasiu. Cele două efecte opuse se echilibrează reciproc, astfel încât variațiile excreției de potasiu sunt minime.

Creșterea fluxului lichidian la nivelul tubulului distal stimulează secreția de potasiu. Creșterea fluxului lichidian la nivelul tubulilor distali, întâlnită atunci când există expansiune volemică, aport crescut de sodiu sau tratament cu medicamente diuretice, stimulează secreția de potasiu (**Figura 30-9**). În mod contrar, scăderea fluxului lichidian la nivelul tubulilor distali, de exemplu în cazul depleției de sodiu, determină reducerea secreției de potasiu.

Efectul fluxului lichidian tubular asupra secreției de potasiu de la nivelul tubulilor distali și colectori este puternic influențat de aportul de potasiu. Atunci când aportul de potasiu este ridicat, creșterea fluxului lichidian tubular are un efect mult mai intens de stimulare a secreției de potasiu decât atunci când aportul de potasiu este scăzut (a se vedea **Figura 30-9**).

Există două mecanisme prin care se produce acest efect:

1. Atunci când ionii de potasiu sunt secretați în lichidul tubular, concentrația luminală a potasiului crește, astfel încât scade forța care determină difuziunea transmembranară a ionilor de potasiu. Odată cu creșterea fluxului lichidian tubular, potasiul secretat este transportat în mod continuu prin tubuli, astfel încât creșterea concentrației sale intratubulare este minimă. Ca urmare, este stimulată secreția netă de potasiu.
2. Creșterea fluxului lichidian tubular determină de asemenea creșterea numărului de canale BK cu conductanță înaltă din membrana luminală. Deși aceste canale sunt în mod normal pasive, ele devin active ca răspuns la amplificarea fluxului lichidian, astfel încât conductanța potasiului prin membrana luminală crește semnificativ.

Efectul creșterii fluxului lichidului tubular este deosebit de important pentru menținerea ratei normale de excreție a potasiului atunci când aportul de sodiu este variabil. De exemplu, când aportul de sodiu este crescut, secreția de aldosteron este diminuată, astfel încât secreția potasiului tinde să scadă, cu reducerea consecutivă a excreției urinare de potasiu. Însă aportul crescut de sodiu determină creșterea fluxului lichidian la nivelul tubulilor distali, iar astfel secreția de potasiu tinde să crească (**Figura 30-10**), după cum s-a discutat în paragraful anterior. Ca urmare, cele două efecte ale aportului crescut de sodiu - scăderea secreției de aldosteron și creșterea fluxului lichidian tubular - se echilibrează reciproc, astfel încât modificările ratei de excreție urinară a potasiului sunt minime. În mod similar, în cazul unui aport de sodiu scăzut, excreția de potasiu se modifică nesemnificativ, datorită echilibrării efectelor exercitate asupra secreției tubulare de potasiu de creșterea secreției de aldosteron și de scăderea fluxului lichidului tubular.

Acidoza acută determină scăderea secreției de potasiu. Creșterile acute ale concentrației extracelulare a ionilor de hidrogen (acidoza) determină scăderea secreției de potasiu, în timp ce scăderea concentrației ionilor de hidrogen (alcaloza) determină creșterea secreției tubulare de potasiu. Mecanismul principal prin care acidoza inhibă secreția de potasiu este reprezentat de diminuarea activității pompei sodiu-potasiu ATP-aza. Acest efect conduce la scăderea concentrației intracelulare de potasiu și la reducerea consecutivă a difuziunii pasive intratubulare a potasiului prin membrana luminală. Acidoza reduce de asemenea numărul canalelor de potasiu de la nivelul membranei luminale.

În cazul episoadelor prelungite de acidoză, cu durata de câteva zile, se observă creșterea excreției urinare de potasiu. Acest efect este explicat parțial de faptul că acidoza cronică inhibă reabsorbția clorurii de sodiu și a apei la nivelul tubulului proximal, fapt care conduce la creșterea fluxului lichidian la nivelul tubulului distal și astfel la stimularea secreției de potasiu. Acest efect depășește efectul inhibitor al ionilor de hidrogen asupra pompei sodiu-potasiu ATP-aza. *Astfel, acidoza cronică determină pierdere de potasiu, în timp ce acidoza acută induce diminuarea excreției de potasiu.*

Efectele benefice ale unei diete bogate în potasiu și cu un conținut redus de sodiu

Pe scara evoluției speciei umane, timp îndelungat, dieta ființelor umane a fost săracă în sodiu și bogată în potasiu comparativ cu dieta modernă tipică. La populații izolate care nu au fost afectate de industrializare, precum tribul Yanomamo din jungla amazoniană din nordul Braziliei, aportul de sodiu este de numai 10-20 mmol/zi, iar aportul de potasiu poate ajunge la 200 mmol/zi. Aceasta reflectă un consum ridicat de fructe și legume și absența alimentelor procesate din alimentație. La populațiile cu acest tip de

dietă, creșterea tensiunii arteriale și bolile cardiovasculare asociate înaintării în vârstă sunt rar întâlnite.

Odată cu progresul tehnologic și creșterea consumului de alimente procesate, care au de obicei un conținut ridicat de sodiu și sunt sărace în potasiu, s-a observat creșterea importantă a aportului de sodiu și reducerea semnificativă a aportului de potasiu. În majoritatea țărilor industrializate, aportul de potasiu este în medie de numai 30-70 mmol/zi, în timp ce aportul mediu de sodiu ajunge la 140-180 mmol/zi.

Studii experimentale și clinice au arătat faptul că un aport crescut de sodiu combinat cu un aport scăzut de potasiu se asociază cu creșterea riscului de hipertensiune arterială, boli cardiovasculare și afecțiuni renale. O dietă bogată în potasiu pare a avea efect protector împotriva efectelor adverse ale unei diete cu conținut ridicat în sodiu, fiind asociată cu scăderea tensiunii arteriale și a riscului de accident vascular cerebral, boală coronariană și afecțiuni renale. Efectele benefice ale creșterii aportului de potasiu sunt evidente în special atunci când dieta are și un conținut scăzut în sodiu.

Recomandările nutriționale pentru adulții sănătoși elaborate de diferite organizații internaționale recomandă limitarea aportului dietetic de clorură de sodiu la aproximativ 65 mmol/zi (ceea ce corespunde unei cantități de sodiu de 1,5 g/zi sau 3,8 g/zi de clorură de sodiu) și creșterea aportului de potasiu la 120 mmol/zi (4,7 g/zi).

CONTROLUL EXCREȚIEI RENALE DE CALCIU ȘI AL CONCENTRAȚIEI EXTRACELULARE A IONILOR DE CALCIU

Mecanismele implicate în reglarea concentrației ionilor de calciu sunt discutate în detaliu în Capitolul 80, alături de hormonii care reglează concentrația calciului - parathormonul (PTH) și calcitonina. Din acest motiv, reglarea concentrației ionilor de calciu este discutată doar pe scurt în acest capitol.

Concentrația ionilor de calciu în lichidul extracelular este în mod normal controlată foarte strict, înregistrându-se numai variații minime în jurul valorii normale de 2,4 mEq/l. Atunci când concentrația ionilor de calciu scade (*hipocalcemie*), excitabilitatea celulelor nervoase și musculare crește marcat, iar în cazurile extreme se dezvoltă *tetanie hipocalcemică*. Aceasta se caracterizează prin contracții spastice ale mușchilor scheletici. *Hipercalcemia* (creșterea concentrației calciului) conduce la diminuarea excitabilității neuromusculare și poate favoriza apariția aritmiilor cardiace.

Aproximativ 50% din cantitatea *totală* de calciu plasmatic (5 mEq/l) este sub formă de ioni de calciu, această formă fiind singura activă biologic la nivelul membranelor celulare. Restul cantității de calciu este fie legată de proteinele plasmatice (aproximativ 40%), fie formează complexe cu anioni, de exemplu cu ionii fosfat și citrat (aproximativ 10%).

Variațiile concentrației plasmatice a ionilor de hidrogen influențează gradul legării calciului de proteinele plasmatice. În acidoză, calciul se leagă de proteinele plasmatice în proporție mai mică. În mod contrar, în alcaloză calciul se

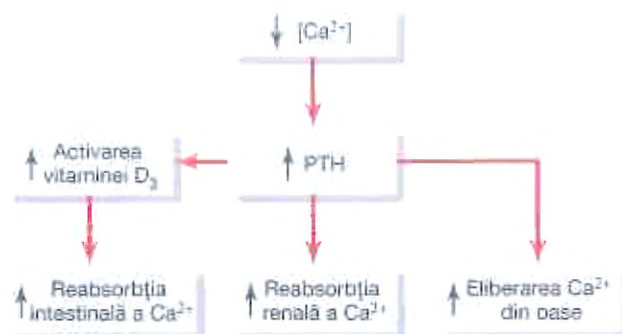


Figura 30-11. Răspunsurile compensatorii activate de scăderea concentrației plasmatice a ionilor de calciu, mediate de parathormon (*PTH*) și de vitamina D.

leagă de proteinele plasmatice în proporție mai mare. Ca urmare, *pacienții cu alcaloză sunt mult mai susceptibili la tetanie hipocalcemică*.

Ca și în cazul altor substanțe din organism, aportul de calciu trebuie să echilibreze pe termen lung pierderile nete de calciu din organism. Spre deosebire de alte tipuri de ioni, cum ar fi ionii de sodiu și de clor, calciul este excretat în proporție importantă prin materiile fecale. În mod normal, aportul alimentar de calciu este de aproximativ 1000 mg/zi, iar aproximativ 900 mg/zi sunt excretate în materiile fecale. În anumite condiții, excreția fecală de calciu poate depăși cantitatea ingerată, deoarece calciul poate fi de asemenea secretat în lumenul intestinal. Ca urmare, tractul gastrointestinal și mecanismele de reglare care influențează absorbția și secreția intestinală a ionilor de calciu joacă un rol major în homeostazia calciului, după cum se va vedea în Capitolul 80.

Aproape întreaga cantitate de calciu din organism (99%) este depozitată la nivelul sistemului osos, în jur de 0,1% se găsește în lichidul extracelular și numai 1% în lichidul intracelular și organitele celulare. Așadar, sistemul osos funcționează atât ca depozit la nivelul căruia este stocat calciul, cât și ca sursă de calciu atunci când concentrația extracelulară a calciului tinde să scadă.

Unul dintre cei mai importanți factori care reglează depozitarea și eliberarea calciului de la nivelul sistemului osos este PTH. Atunci când concentrația extracelulară a calciului scade sub valoarea normală, aceasta stimulează glandele paratiroide în mod direct, ceea ce conduce la creșterea secreției de PTH. Acest hormon acționează apoi direct la nivelul sistemului osos și determină creșterea resorbției osoase (mobilizarea sărurilor minerale de la nivelul oaselor), iar astfel conduce la eliberarea unor cantități mari de calciu în lichidul extracelular și la normalizarea concentrației extracelulare a calciului. Când concentrația ionilor de calciu este ridicată, secreția de PTH se reduce, astfel încât resorbția osoasă încetează aproape complet; în schimb, excesul de calciu este depozitat la nivelul sistemului osos. Astfel, reglarea obișnuită a concentrației ionilor de

calciu este mediată în mare parte de influența PTH asupra procesului de resorbție osoasă.

Depozitele osoase de calciu nu sunt însă inepuizabile. Din acest motiv, pe termen lung, aportul de calciu trebuie să echilibreze pierderile gastrointestinale și renale de calciu. Cel mai important factor reglator al reabsorbției calciului la nivelul ambelor sisteme este PTH-ul. *Astfel, PTH reglează concentrația plasmatică a calciului prin trei acțiuni principale: (1) stimularea resorbției osoase; (2) stimularea activării vitaminei D, care induce creșterea reabsorbției intestinale a calciului; și (3) creșterea prin acțiune directă a reabsorbției de calciu la nivelul tubulilor renali* (**Figura 30-11**). Controlul reabsorbției gastrointestinale a calciului și al resorbției osoase este discutat în alt capitol, iar în următoarele subcapitole sunt explicate mecanismele care controlează excreția renală de calciu.

CONTROLUL EXCREȚIEI RENALE DE CALCIU

Deoarece la nivel renal calciul este filtrat și reabsorbit, însă nu este secretat, rata excreției renale de calciu se calculează conform formulei

Rata excreției renale de calciu =
Cantitatea filtrată de calciu - Cantitatea reabsorbită de calciu

Numai aproximativ 60% din calciul plasmatic este sub formă ionizată, iar 40% este legat de proteinele plasmatice și 10% formează complexe cu anioni, de exemplu cu ionii fosfat. Ca urmare, la nivel glomerular este filtrat numai aproximativ 60% din calciul plasmatic. În mod normal, aproximativ 99% din calciul filtrat este reabsorbit, iar numai 1% este excretat. Reabsorbția se realizează în proporție de 65% la nivelul tubulilor proximali, între 25 și 30% la nivelul ansei Henle, iar între 4 și 9% la nivelul tubulilor distali și

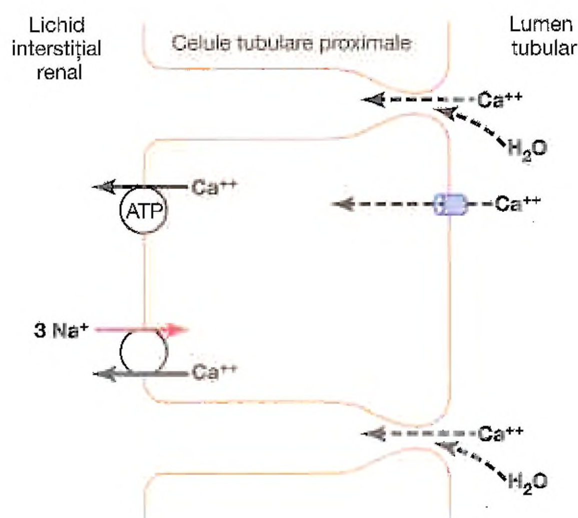


Figura 30-12. Mecanismul reabsorbției ionilor de calciu pe cale paracelulară și transcelulară la nivelul celulelor tubulilor proximali.

colectori. Procentele sunt similare cu cele întâlnite în cazul reabsorbției sodiului.

La fel ca în cazul altor tipuri de ioni, excreția de calciu este reglată în funcție de necesitățile organismului. Creșterea aportului de calciu este urmată de creșterea excreției renale de calciu, cu toate că o mare parte din surplusul de calciu este eliminată prin materiile fecale. Când există deficit de calciu, excreția renală se reduce ca urmare a intensificării procesului de reabsorbție tubulară.

Reabsorbția calciului la nivelul tubulilor proximali. Reabsorbția calciului la nivelul tubulilor proximali are loc predominant pe cale paracelulară; calciul este dizolvat în apă și transportat împreună cu lichidul reabsorbit pe măsură ce se deplasează prin spațiul intercelular. Numai aproximativ 20% din reabsorbția calciului de la nivelul tubulilor proximali are loc pe cale transcelulară, proces care se desfășoară în două etape. (1) Calciul difuzează în celule din lumenul tubular în sensul unui gradient electrochimic datorat concentrației mult mai mari a calciului în lumenul tubular comparativ cu cea din citoplasmă și prezenței unei relative încărcări electrice negative a interiorului celulei față de lumenul tubular. (2) Calciul părăsește spațiul intracelular la nivelul membranei bazo-laterale prin intermediul unei pompe calciu-ATP-ază și a sistemului de contra-transport sodiu-calciu (**Figura 30-12**).

Reabsorbția calciului la nivelul ansei Henle și tubulilor distali. La nivelul ansei Henle, reabsorbția calciului este limitată la segmentul gros al brațului ascendent. Reabsorbția calciului la acest nivel are loc în proporție de 50% pe cale paracelulară, prin difuziune pasivă datorită încărcării electrice ușor pozitive a lumenului tubular față de lichidul interstițial. Restul de 50% al reabsorbției calciului din segmentul gros al brațului ascendent se desfășoară pe cale transcelulară, proces care este stimulat de PTH.

La nivelul tubului distal, reabsorbția calciului are loc aproape în totalitate prin transport activ prin membranele celulare. Mecanismul acestui transport activ este similar celui de la nivelul tubulului proximal și segmentului gros al brațului ascendent și constă în difuziunea ionilor prin canalele de calciu ale membranei luminale, urmată de pomparea ionilor de calciu în afara celulei la nivelul membranei bazo-laterale prin intermediul unei calciu-ATP-aze, precum și a mecanismului de contra-transport sodiu-calciu. La nivelul acestui segment, precum și la nivelul anselor Henle, PTH-ul stimulează reabsorbția calciului. Vitamina D (calcitriolul) și calcitonina stimulează de asemenea reabsorbția ionilor de calciu la nivelul segmentului gros al brațului ascendent al ansei Henle și la nivelul tubului distal, dar acești hormoni nu sunt la fel de importanți din punct de vedere cantitativ ca PTH-ul în reducerea excreției renale a calciului.

Factorii care controlează reabsorbția tubulară renală a calciului. Unul dintre factorii principali care controlează reabsorbția tubulară renală a calciului este PTH-ul. În

Tabelul 30-2 Factori care influențează excreția renală a ionilor de calciu

↓ Excreției de calciu	↑ Excreției de calciu
↑ Parathormonului	↓ Parathormonului
↓ Volumului lichidului extracelular	↑ Volumului lichidului extracelular
↓ Presiunii sangvine	↑ Presiunii sangvine
↑ Fosfatemiei	↓ Fosfatemiei
Alcaloza metabolică	Acidoza metabolică
Vitamina D_3	

prezența unor niveluri crescute de PTH, se amplifică reabsorbția calciului la nivelul segmentului gros al brațului ascendent al ansei Henle și la nivelul tubulilor distali, astfel încât excreția urinară de calciu se reduce. În mod contrar, scăderea nivelului PTH conduce la creșterea excreției renale de calciu prin diminuarea intensității procesului de reabsorbție la nivelul anselor Henle și tubulilor distali.

La nivelul tubulului proximal, reabsorbția ionilor de calciu se realizează de obicei în paralel cu reabsorbția ionilor de sodiu și a apei, fiind independentă de PTH. Prin urmare, atunci când are loc creșterea volumului lichidului extracelular sau a presiunii arteriale - efecte care determină scăderea reabsorbției apei și sodiului la nivelul tubulilor proximali - se produce și scăderea reabsorbției de calciu, astfel încât excreția urinară a acestui element crește. Dimpotrivă, atunci când scad volumul extracelular sau presiunea sangvină, excreția de calciu se reduce în principal din cauza creșterii reabsorbției acestuia la nivelul tubulilor proximali.

Un alt factor care influențează reabsorbția ionilor de calciu este reprezentat de concentrația plasmatică a ionilor fosfat. Creșterea fosfatemiei stimulează secreția de PTH, care determină creșterea reabsorbției renale a calciului, astfel încât excreția de calciu se reduce. Atunci când fosfatemia scade, procesul se derulează în sens invers.

Reabsorbția calciului este stimulată de asemenea de alcaloza metabolică și este inhibată de acidoza metabolică. Astfel, acidoza tinde să amplifice excreția ionilor de calciu, iar alcaloza tinde să o reducă. Efectul ionilor de hidrogen asupra excreției calciului se datorează în cea mai mare parte modificării intensității procesului de reabsorbție a calciului la nivelul tubulilor distali.

Rezumatul factorilor care influențează excreția renală a calciului este prezentat în **Tabelul 30-2**.

REGLAREA EXCREȚIEI RENALE DE IONI FOSFAT

Excreția renală de ioni fosfat este controlată în principal prin următorul mecanism: la nivelul tubulilor renali, rata de reabsorbție a ionilor fosfat are valoarea maximă de aproximativ 0,1 mmol/min. Atunci când în filtratul glomerular există o cantitate mai mică decât această valoare, practic *toată* cantitatea de fosfat filtrată este reabsorbită. Când cantitatea de fosfat este mai mare, *excesul* este excretat. Ca urmare, ionii fosfat încep să fie excretați în urină atunci când concentrația lor extracelulară depășește valoarea prag de aproximativ 0,8 mM/l, căreia îi corespunde o încărcare tubulară cu ioni fosfat de 0,1 mmol/min, în condițiile în care RFG este 125 ml/min. Deoarece majoritatea indivizilor ingeră cantități mari de fosfat prin aportul de produse lactate și carne, concentrația extracelulară a fosfatului depășește de obicei 1 mM/l, nivel la care se produce excreția urinară continuă a acestui element.

La nivelul tubulilor proximali se reabsoarbe în mod normal 75-80% din cantitatea de fosfat filtrată. La nivelul tubulilor distali se reabsoarbe aproximativ 10% din cantitatea filtrată, iar la nivelul anselor Henle, tubulilor colectori și ductelor colectoare se reabsorb numai cantități foarte mici. Aproximativ 10% din cantitatea de fosfat filtrată este excretată în urină.

În tubulii proximali, reabsorbția fosfatului are loc în principal pe cale transcelulară. Fosfatul pătrunde din lumenul tubular în celule prin intermediul unui sistem de cotransport sodiu-fosfat și părăsește celulele la nivelul membranelor bazo-laterale printr-un proces incomplet elucidat care ar implica un mecanism de contra-transport, la schimb cu un anion.

Excreția urinară de fosfat este influențată și de variațiile ratei de reabsorbție tubulare a ionilor fosfat, care apar în diferite situații. De exemplu, când dieta este săracă în fosfat o perioadă lungă de timp, se ajunge la creșterea capacității maxime de transport a ionilor fosfat, urmată de scăderea excreției urinare a acestora.

PTH-ul are un rol important în reglarea concentrației ionilor fosfat și acționează prin două mecanisme: (1) induce resorbție osoasă, astfel încât în lichidul extracelular ajung cantități mari de ioni fosfat provenite din sărurile minerale osoase și (2) determină scăderea capacității maxime de transport tubular al ionilor fosfat, astfel încât prin urină este excretată o proporție mai mare din fosfatul tubular. *Așadar, atunci când nivelul PTH-ului crește, reabsorbția tubulară de ioni fosfat se reduce, iar excreția urinară a acestora crește.* Aceste interacțiuni între ionii fosfat, PTH și ionii de calciu sunt prezentate detaliat în Capitolul 80.

CONTROLUL EXCREȚIEI RENALE DE MAGNEZIU ȘI AL CONCENTRAȚIEI EXTRACELULARE A IONILOR DE MAGNEZIU

La nivelul sistemului osos este depozitată mai mult de jumătate din cantitatea de magneziu din organism. Restul cantității de magneziu este localizată în cea mai mare parte în spațiul intracelular, iar mai puțin de 1% se găsește în lichidul extracelular. Deși concentrația plasmatică totală a magneziului este de aproximativ 1,8 mEq/l, mai mult de jumătate din aceasta este legată de proteinele plasmatice. Ca

urmare, concentrația magneziului ionizat liber este de numai aproximativ 0,8 mEq/l.

Aportul zilnic normal de magneziu este cuprins între 250 și 300 mg/zi, însă numai jumătate din această cantitate este absorbită la nivelul tractului gastrointestinal. Pentru menținerea homeostaziei, rinichii trebuie să excrete această cantitate absorbită de magneziu care este egală cu jumătate din aportul zilnic, deci între 125 și 150 mg/zi. În mod normal, rinichii excretă între 10 și 15% din cantitatea de magneziu din filtratul glomerular.

Excreția renală de magneziu crește marcat atunci când aportul de magneziu este foarte mare și se poate reduce uneori până la valoarea zero când în organism există deficit de magneziu. Deoarece magneziul este implicat în numeroase procese biochimice din organism, inclusiv în activarea multor enzime, concentrația lui trebuie controlată cu precizie.

Reglarea excreției de magneziu se realizează în principal prin modificarea reabsorbției tubulare. În mod normal, la nivelul tubulilor proximali se reabsoarbe numai aproximativ 25% din cantitatea de magneziu filtrată. Principalul segment tubular la nivelul căruia se realizează reabsorbția magneziului este reprezentat de ansa Henle, unde se reabsoarbe aproximativ 65% din magneziul filtrat. Numai o cantitate mică (de obicei mai puțin de 5%) se reabsoarbe la nivelul tubulilor distali și colectori.

Mecanismele care reglează excreția renală de magneziu nu sunt bine înțelese, însă următoarele modificări conduc la creșterea excreției de magneziu: (1) creșterea concentrației extracelulare a ionilor de magneziu, (2) creșterea volumului extracelular și (3) creșterea concentrației extracelulare a ionilor de calciu.

ACȚIUNEA INTEGRATĂ A MECANISMELOR RENALE CARE CONTROLEAZĂ VOLUMUL LICHIDULUI EXTRACELULAR

Volumul lichidului extracelular este determinat în principal de echilibrul între aportul și excreția de apă și sare. În majoritatea cazurilor, aportul de apă și sare depinde de obiceiurile individuale și mai puțin de acțiunea mecanismelor fiziologice de control. În consecință, rolul de reglare a volumului extracelular îi revine rinichiului, care trebuie să adapteze rata de excreție a sărurilor și a apei astfel încât să echilibreze aportul.

În relație cu reglarea volumului lichidului extracelular, sunt luați în considerare și factorii care reglează cantitatea de clorură de sodiu din lichidul extracelular, deoarece variațiile acestei cantități induc de obicei variații în același sens ale volumului lichidului extracelular, cu condiția ca mecanismele care controlează secreția de ADH și senzația de sete să funcționeze în mod adecvat. Atunci când aceste mecanisme funcționează normal, orice variație a cantității extracelulare de clorură de sodiu este urmată de o variație similară a cantității de apă extracelulară, astfel încât osmolalitatea și concentrația sodiului sunt menținute la valori relativ constante.

ÎN CONDIȚII NORMALE EXCREȚIA ȘI APORTUL DE SODIU SUNT EGALE

Un element important de luat în considerare atunci când se discută despre controlul general al excreției de sodiu – sau al excreției oricărui alt tip de electrolit - este reprezentat de faptul că în condiții normale, excreția renală este determinată de aport. Pentru menținerea homeostaziei, este necesar ca pe termen lung excreția și aportul de sodiu să fie egale. Ca urmare, chiar dacă există dereglări care determină modificări importante ale funcției renale, echilibrul între aportul și excreția de sodiu este restabilit de obicei în decurs de câteva zile.

Dacă disfuncția renală nu este foarte gravă, echilibrul poate fi restabilit în principal prin realizarea unor ajustări intrarenale, care sunt însoțite de variații minime ale volumului lichidului extracelular sau ale altor parametri sistemici. Însă când afectarea renală este severă, iar mecanismele intrarenale de compensare sunt depășite, devin necesare ajustări ale unor parametri sistemici, de exemplu ale presiunii sangvine, ale nivelurilor hormonilor circulanți și ale activității sistemului nervos simpatic.

În ceea ce privește homeostazia generală, aceste ajustări consumă numeroase resurse ale organismului, deoarece induc alte modificări generale care pe termen lung pot fi dăunătoare. De exemplu, alterarea funcției renale poate conduce la creșterea presiunii arteriale, ceea ce contribuie la menținerea unei excreții normale a sodiului. Pe termen lung, presiunea arterială crescută poate conduce la apariția unor leziuni ale vaselor de sânge, inimii și ale altor organe. Aceste ajustări sunt însă necesare deoarece un dezechilibru prelungit între aportul și excreția de lichid și electroliți ar conduce rapid la exces sau deficit hidro-electrolitic, cu dezvoltarea în decurs de câteva zile a insuficienței cardiovasculare. Astfel se explică de ce ajustările sistemice produse ca răspuns la dereglările funcției renale sunt necesare pentru restabilirea echilibrului între aportul și excreția de electroliți și lichide.

EXCREȚIA DE SODIU ESTE CONTROLATĂ PRIN MODIFICAREA RATEI DE FILTRARE GLOMERULARĂ SAU A RATEI DE REABSORBȚIE TUBULARĂ A SODIULUI

Cele două variabile care influențează excreția de sodiu și apă sunt ratele de filtrare glomerulară și ratele de reabsorbție:

Excreția =
  Filtrarea glomerulară - Reabsorbția tubulară

Valoarea normală a RFG este de aproximativ 180 l/zi, reabsorbția tubulară este de 178,5 l/zi, iar volumul urinar este de 1,5 l/zi. Astfel, variații mici ale RFG sau ale reabsorbției tubulare pot induce variații importante ale excreției renale. De exemplu, o creștere de 5% a RFG (până la 189 l/zi) ar determina creșterea volumului urinar la 9 l/zi dacă nu ar acționa mecanismele de compensare de la nivelul tubulilor renali; acest efect ar determina rapid modificări grave ale volumelor compartimentelor lichidiene ale organismului. În mod similar, variații mici ale reabsorbției tubulare, neînsoțite

de ajustări compensatorii ale RFG, ar conduce de asemenea la modificări importante ale volumului urinar și ale excreției de sodiu. În mod normal, reabsorbția tubulară și RFG sunt reglate cu precizie, astfel încât excreția renală să fie egală cu aportul de apă și electroliți.

Chiar și în prezența unor tulburări care modifică RFG sau reabsorbția tubulară, variațiile excreției urinare sunt minimalizate prin acțiunea mai multor mecanisme tampon. De exemplu, în prezența vasodilatației renale importante, urmată de creșterea RFG (în cazul administrării anumitor medicamente sau în stările febrile), se produce creșterea cantității de clorură de sodiu care ajunge la nivelul tubulilor renali, ceea ce activează cel puțin două mecanisme compensatorii intrarenale: (1) creșterea reabsorbției tubulare a surplusului de clorură de sodiu filtrat, mecanism denumit *echilibru glomerulo-tubular* și (2) activarea *mecanismului de feedback macula densa - arteriolă aferentă*, în cadrul căruia creșterea cantității de clorură de sodiu la nivelul tubulului distal determină constricția arteriolei aferente, urmată de scăderea RFG către valoarea normală. În mod similar, dereglările reabsorbției tubulare la nivelul tubului proximal și al ansei Henle sunt compensate parțial prin acțiunea acelorași mecanisme intrarenale de feedback, după cum a fost discutat în Capitolul 27.

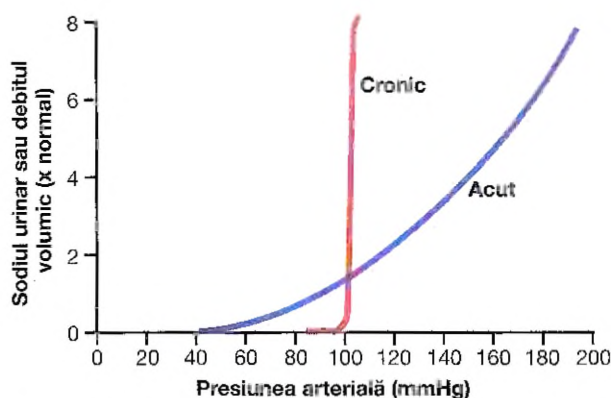


Figura 30-13. Efectele acute și cronice ale hipertensiunii arteriale asupra excreției renale de sodiu (natriureza de presiune). Trebuie remarcat că atunci când presiunea arterială este crescută în mod cronic, aceasta determină creșteri mult mai mari ale excreției de sodiu în comparație cu creșterile acute ale presiunii arteriale.

Deoarece nici unul dintre aceste două mecanisme nu determină în mod ideal revenirea la normal a cantității de clorură de sodiu care ajunge la nivelul tubulului distal, modificările RFG sau ale reabsorbției tubulare pot induce modificări semnificative ale excreției urinare de sodiu și apă. În acest caz intervin alte mecanisme de feedback, cum ar fi modificarea presiunii sangvine și a nivelurilor plasmatice ale anumitor hormoni, care în final restabilesc echilibrul între excreția și aportul de sodiu. În următoarele secțiuni va fi recapitulat modul în care aceste mecanisme acționează împreună pentru a controla homeostazia sodiului și apei, controlând totodată și volumul lichidului extracelular. Trebuie însă reținut că toate aceste mecanisme de feedback controlează excreția renală de sodiu și apă prin modificarea fie a RFG fie a reabsorbției tubulare.

IMPORTANȚA NATRIUREZEI DE PRESIUNE ȘI A DIUREZEI DE PRESIUNE ÎN MENȚINEREA HOMEOSTAZIEI SODIULUI ȘI A ECHILIBRULUI LICHIDIAN

Unul dintre cele mai simple și mai puternice mecanisme care controlează homeostazia sodiului și echilibrul lichidian, precum și volumul sangvin și volumul lichidului extracelular,

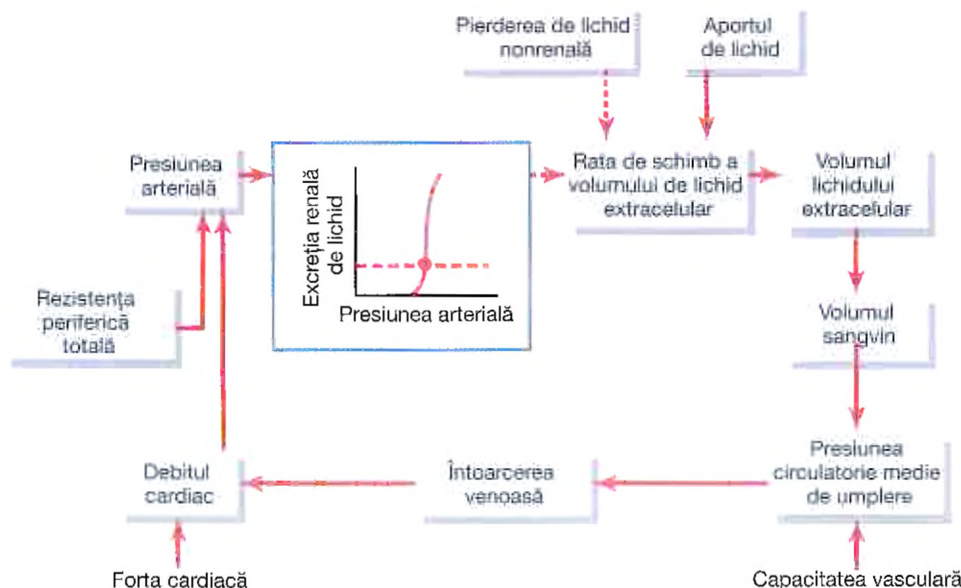


Figura 30-14. Mecanismul principal de feedback care controlează volumul sangvin, volumul lichidului extracelular și presiunea arterială. Liniile continue indică efecte pozitive, iar liniile punctate indică efecte negative.

este reprezentat de efectele presiunii sangvine asupra excreției de sodiu și apă - efecte denumite *natriureză de presiune* și respectiv *diureză de presiune*. După cum s-a discutat în Capitolul 19, acest mecanism de feedback deține un rol dominant și în reglarea pe termen lung a presiunii sangvine.

Diureza de presiune se referă la efectul presiunii sangvine ridicate de creștere a volumului urinar, în timp ce natriureza de presiune se referă la creșterea excreției de sodiu asociată creșterii presiunii sangvine. Deoarece diureza de presiune și natriureza de presiune se produc de obicei simultan, în continuare se va face referire la aceste mecanisme numai prin termenul „natriureză de presiune".

În **Figura 30-13** este prezentat efectul presiunii arteriale asupra excreției urinare de sodiu. Se observă că atunci când presiunea sangvină crește acut cu 30 până la 50 mmHg, excreția urinară de sodiu crește de două până la trei ori. Acest efect este independent de variațiile activității sistemului nervos simpatic sau ale diferiților hormoni, de exemplu angiotensina II (Ang II), ADH-ul sau aldosteronul, deoarece natriureza de presiune este prezentă și în cazul unui rinichi izolat, care nu se mai află sub influența acestor factori. Natriureza de presiune este mult amplificată la persoanele cu hipertensiune arterială cronică deoarece aceasta inhibă după un anumit interval de timp eliberarea de renină și astfel scade formarea de Ang II și secreția de aldosteron. După cum s-a discutat anterior, scăderea nivelurilor de Ang II și aldosteron determină inhibiția reabsorbției tubulare a sodiului, amplificând astfel efectele directe ale hipertensiunii arteriale de creștere a excreției de sodiu și apă.

NATRIUREZA ȘI DIUREZA DE PRESIUNE SUNT COMPONENTE CHEIE ALE MECANISMELOR DE FEEDBACK CE CONTROLEAZĂ VOLUMELE COMPARTIMENTELOR LICHIDIENE ALE ORGANISMULUI ȘI PRESIUNEA ARTERIALĂ

Amplificarea debitului urinar ca urmare a creșterii presiunii arteriale face parte dintr-un mecanism puternic de feedback care are rolul de a menține echilibrul între aportul și excreția de lichid, după cum este prezentat în **Figura 30-14**. Acesta este mecanismul discutat în Capitolul 19 în legătură cu controlul presiunii arteriale. Volumul lichidului extracelular, volumul sangvin, debitul cardiac, presiunea arterială și debitul urinar sunt parametri controlați simultan de același mecanism principal de feedback.

Atunci când aportul de sodiu și apă este variabil, acest mecanism de feedback contribuie la menținerea echilibrului hidric și la minimalizarea variațiilor volumului sangvin, ale volumului lichidului extracelular și ale presiunii arteriale, după cum urmează:

1. Creșterea aportului lichidian (se presupune că aportul de sodiu variază în paralel cu aportul de lichid) peste nivelul debitului urinar determină acumularea temporară de lichid în organism.

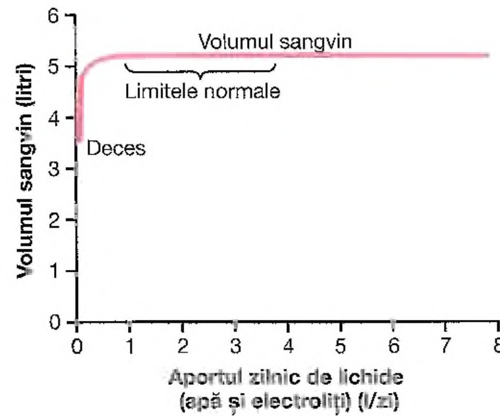


Figura 30-15. Efectul aproximativ al variațiilor aportului lichidian zilnic asupra volemiei. Se observă că volumul sangvin rămâne relativ constant atunci când aportul lichidian zilnic este în limite normale.

2. Atât timp cât aportul lichidian este mai mare decât debitul urinar, lichidul se acumulează în circulația sangvină și în spațiile interstițiale, determinând creșterea în paralel a volemiei și a volumului lichidului extracelular. După cum se va vedea ulterior, creșterile reale ale valorilor acestor parametri sunt de obicei de mică amplitudine, datorită eficacității acestui mecanism de feedback.
3. Creșterea volumului sangvin determină creșterea presiunii circulatorii medii de umplere.
4. Creșterea presiunii circulatorii medii de umplere conduce la creșterea gradientului de presiune care favorizează întoarcerea venoasă.
5. Creșterea întoarcerii venoase este urmată de creșterea debitului cardiac.
6. Creșterea debitului cardiac conduce la creșterea presiunii arteriale.
7. Creșterea presiunii arteriale determină creșterea debitului urinar prin favorizarea diurezei de presiune. Creșterea rapidă a diurezei odată cu creșterea presiunii indică faptul că inclusiv o creștere ușoară a presiunii sangvine determină creșterea de câteva ori a excreției urinare.
8. Creșterea excreției lichidiene echilibrează aportul, astfel încât este prevenită acumularea în continuare de lichid.

Așadar, acest mecanism de feedback are rolul de a împiedica acumularea continuă de sare și apă în organism atunci când aportul hidro-salin este crescut. Atât timp cât rinichii sunt indemni, iar mecanismul diurezei de presiune este funcțional, variațiile importante ale aportului de sare și apă determină numai modificări minime ale volumului sangvin, volumului lichidului extracelular, debitului cardiac și presiunii arteriale.

Atunci când aportul lichidian scade sub valoarea normală, procesele menționate se derulează în sens invers. În acest caz, există tendința de scădere a volumului sangvin și a volumului lichidului extracelular, precum și de reducere a presiunii arteriale. Chiar și reducerea ușoară a presiunii

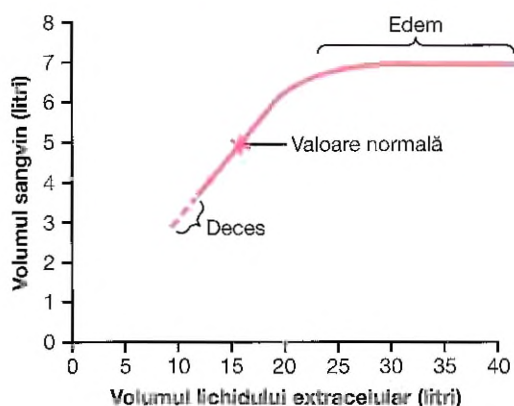


Figura 30-16. Relația aproximativă între volumul lichidului extracelular și volumul sangvin, observându-se că la valori normale aceasta este aproape liniară, însă atunci când volumul lichidului extracelular crește foarte mult, volemia rămâne constantă. În această situație, întreaga cantitate adițională de lichid extracelular va fi distribuită în spațiile interstițiale, fiind urmată de apariția edemului.

arteriale determină scăderea importantă a debitului urinar, astfel încât echilibrul hidric este menținut cu variații minime ale presiunii arteriale, volumului sangvin și volumului lichidului extracelular. Eficacitatea acestui mecanism în prevenirea variațiilor importante ale volemiei este demonstrată în **Figura 30-15**, în care se observă că deși aportul zilnic de apă și electroliți se modifică foarte mult, variațiile volemiei sunt aproape imperceptibile, cu excepția situațiilor în care aportul devine atât de redus încât nu este suficient pentru compensarea pierderilor lichidiene inevitabile produse prin evaporare sau pe alte căi.

După cum se va discuta ulterior, pe lângă mecanismele intrarenale există și mecanisme nervoase și hormonale care pot induce creșterea excreției de sodiu pentru a echilibra un aport ridicat de sodiu, fără a determina creșterea semnificativă a debitului cardiac sau a presiunii arteriale. Unele persoane, cu o „sensibilitate" mai mare la sare, prezintă creșteri semnificative ale presiunii arteriale chiar în cazul unei creșteri moderate a aportului de sodiu. În cazul unei diete hipersodate prelungite, timp de câțiva ani, hipertensiunea arterială poate să apară chiar și la persoanele care nu prezintă inițial sensibilitate la sare. Atunci când presiunea arterială crește, natriureza de presiune reprezintă un mecanism esențial pentru menținerea echilibrului între aportul și excreția urinară de sodiu.

PRECIZIA REGLĂRII VOLUMULUI SANGVIN ȘI A VOLUMULUI LICHIDULUI EXTRACELULAR

Revenind la **Figura 30-14**, se observă că volumul sangvin rămâne aproape constant în pofida variațiilor mari ale aportului lichidian zilnic. Explicația este următoarea: (1) o variație ușoară a volumului sangvin determină modificarea importantă a debitului cardiac, (2) o modificare ușoară a debitului cardiac conduce la modificarea importantă a presiunii arteriale și (3) o variație ușoară a presiunii arteriale induce modificarea importantă a debitului urinar. Acești factori acționează împreună și asigură controlul eficient al volumului sangvin prin mecanism de feedback.

Aceleași mecanisme de control funcționează și atunci când există pierderi sangvine secundare unui episod hemoragic. În acest caz, scăderea presiunii arteriale alături de alți factori nervoși și hormonali, care vor fi prezentați ulterior, determină retenția de lichid la nivel renal. În paralel acționează alte procese cu rolul de a restabili valoarea normală a hematocritului și a proteinelor plasmatice. Dacă valoarea anormală a hematocritului persistă, situație întâlnită când există deficit de eritropoietină sau de alți factori necesari pentru stimularea eritropoiezei, diferența este compensată prin creșterea volumului plasmatic și astfel volumul sangvin este readus la normal, cu toate că masa eritrocitară este scăzută.

DISTRIBUȚIA LICHIDULUI EXTRACELULAR ÎNTRE SPAȚIILE INTERSTIȚIALE ȘI SISTEMUL VASCULAR

Din **Figura 30-14** este evident faptul că volumul sangvin și volumul lichidului extracelular sunt controlate în paralel. Lichidul ingerat ajunge inițial în circulația sangvină, însă este distribuit rapid între spațiile interstițiale și plasmă. Ca urmare, volumul sangvin și volumul lichidului extracelular sunt de obicei controlate simultan.

Există însă situații în care distribuția lichidului extracelular între spațiile interstițiale și circulație variază semnificativ. După cum s-a discutat în Capitolul 25, *factorii principali care determină acumularea de lichid în spațiile interstițiale includ (1) creșterea presiunii hidrostatice capilare, (2) scăderea presiunii coloid-osmotice a plasmei, (3) creșterea permeabilității capilare și (4) obstrucția vaselor limfatice.* În aceste situații, o proporție anormal de mare a lichidului extracelular este distribuită în spațiile interstițiale.

În **Figura 30-16** este prezentată distribuția normală a lichidului între spațiile interstițiale și sistemul vascular, precum și distribuția întâlnită dacă există edem. Atunci când în circulația sangvină se acumulează cantități mici de lichid ca rezultat al creșterii aportului lichidian sau al scăderii excreției lichidiene renale, o cantitate cuprinsă între 20 și 30% rămâne în sistemul vascular și determină creșterea volemiei. Restul se distribuie în spațiile interstițiale. Atunci când volumul lichidului extracelular crește cu peste 30-50% față de valoarea normală, aproape întreaga cantitate adițională de lichid trece în spațiile interstițiale și numai o cantitate foarte mică rămâne în sânge. Aceasta se datorează faptului că odată ce presiunea lichidului interstițial devine pozitivă, complianța spațiilor interstițiale crește marcat, iar la acest nivel se pot acumula cantități mari de lichid fără ca presiunea să crească semnificativ. Cu alte cuvinte, factorul de siguranță cu rol în prevenirea edemului, reprezentat de creșterea presiunii interstițiale atunci când la acest nivel se acumulează lichid, se pierde atunci când complianța țesuturilor devine foarte mare.

Așadar, în condiții normale, spațiul interstițial acționează asemeni unui rezervor de „supraplin" pentru lichidul în

exces, volumul acestuia crescând uneori cu 10 până la 30 de litri. Aceasta conduce la apariția edemului, după cum a fost explicat în Capitolul 25, însă reprezintă și un mecanism important de prevenire a supraîncărcării circulatorii, care protejează sistemul cardiovascular de riscul apariției edemului pulmonar și al insuficienței cardiace.

Pentru a rezuma, volumul lichidului extracelular și volumul sangvin sunt controlate simultan, însă distribuția cantitativă a lichidului între spațiile interstițiale și sistemul circulator depinde de proprietățile fizice ale circulației sangvine și ale spațiilor interstițiale, precum și de dinamica schimburilor lichidiene la nivelul membranelor capilare.

EFICACITATEA MECANISMULUI DE FEEDBACK CE REGLEAZĂ VOLUMUL COMPARTIMENTELOR LICHIDIENE ESTE AMPLIFICATĂ DE FACTORI NERVOȘI ȘI HORMONALI

În Capitolele 27 și 28 s-a discutat despre factorii nervoși și hormonali care influențează RFG și reabsorbția tubulară, iar în acest fel controlează excreția renală de sare și apă. Aceste mecanisme nervoase și hormonale acționează de obicei în asociere cu mecanismele natriurezei de presiune și diurezei de presiune, crescând eficiența acestora de a minimaliza variațiile volumului sangvin, ale volumului lichidului extracelular și ale presiunii arteriale, care se produc ca răspuns la modificările aportului hidro-salin. Afectarea funcțiilor renale sau a diferiților factori nervoși și hormonali care influențează aceste mecanisme poate conduce însă la modificări importante ale presiunii sangvine și ale volumelor compartimentelor lichidiene, după cum se va vedea ulterior.

ROLUL SISTEMULUI NERVOS SIMPATIC ÎN REGLAREA EXCREȚIEI RENALE: REFLEXELE ACTIVATE DE SCĂDEREA PRESIUNII PRIN STIMULAREA BARORECEPTORILOR ȘI A RECEPTORILOR DE ÎNTINDERE

Deoarece rinichii prezintă o inervație simpatică bogată, modificările activității sistemului nervos simpatic influențează în anumite condiții excreția renală de sodiu și apă, precum și reglarea volumului lichidului extracelular. De exemplu, atunci când volemia scade secundar unei hemoragii, se reduce presiunea de la nivelul vaselor sangvine pulmonare și de la nivelul altor regiuni toracice, efect urmat de activarea reflexă a sistemului nervos simpatic. Aceasta conduce la creșterea activității nervoase simpatice la nivel renal, urmată de scăderea excreției de sodiu și apă prin mai multe mecanisme: (1) constricția arteriolelor renale, cu scăderea consecutivă a RFG, dacă activitatea sistemului nervos simpatic este intensă; (2) creșterea reabsorbției tubulare de sare și apă; și (3) stimularea eliberării de renină și amplificarea formării de Ang II și aldosteron, substanțe care determină creșterea suplimentară a reabsorbției tubulare. Dacă scăderea volemiei este suficient de mare încât să determine scăderea presiunii arteriale, sistemul nervos simpatic este activat suplimentar datorită diminuării gradului de întindere al baroreceptorilor arteriali localizați la nivelul sinusului carotidian și crosei aortice. Toate aceste reflexe dețin un rol important în refacerea rapidă a volumului sangvin diminuat din cauza unor afecțiuni acute, cum ar fi de exemplu un episod hemoragic. De asemenea, inhibiția prin mecanism reflex a activității simpatice renale contribuie la eliminarea rapidă din sistemul circulator a surplusului de lichid care se acumulează după o masă la care au fost ingerate cantități mari de sare și apă.

ROLUL ANGIOTENSINEI II ÎN CONTROLUL EXCREȚIEI RENALE

Unul dintre cei mai potenți factori care controlează excreția de sodiu este reprezentat de Ang II. Variațiile aportului de sodiu și apă se asociază cu variații reciproce ale ratei de formare a Ang II, care contribuie astfel semnificativ la menținerea homeostaziei sodiului și apei corporale. Așadar, atunci când aportul de sodiu depășește valoarea normală, secreția de renină scade, cu reducerea consecutivă a formării de Ang II. Deoarece Ang II determină în mod normal creșterea reabsorbției tubulare a sodiului, după cum a fost explicat în Capitolul 28, reducerea nivelului de Ang II este urmată de scăderea reabsorbției tubulare de sodiu și apă, cu creșterea excreției hidro-saline renale. Rezultatul net este reprezentat de minimalizarea creșterii volumului lichidului extracelular și a presiunii arteriale, care altfel s-ar produce atunci când aportul de sodiu este crescut.

În mod contrar, când aportul de sodiu scade sub valoarea normală, creșterea nivelului Ang II determină retenție hidro-salină, astfel încât se opune scăderii presiunii arteriale. Așadar, variațiile activității sistemului renină-angiotensină acționează asemeni unui sistem puternic de amplificare a efectelor mecanismului natriurezei de presiune, care are rolul de a menține la valori constante presiunea sangvină și volumele compartimentelor lichidiene ale organismului.

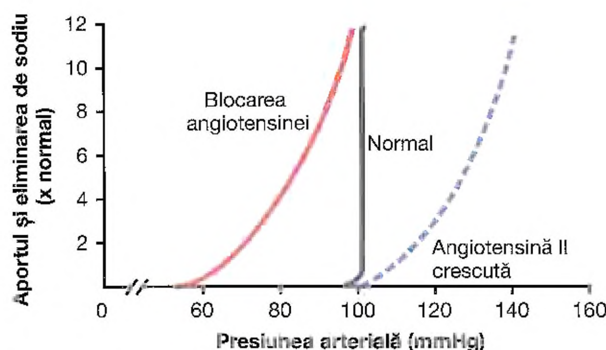


Figura 30-17. Efectul excesului de angiotensină II (Ang II) și al blocării formării Ang II asupra curbei natriurezei renale de presiune. Trebuie remarcat că nivelul ridicat al Ang II determină micșorarea pantei curbei natriurezei de presiune, astfel încât presiunea sangvină devine foarte sensibilă la variațiile aportului de sodiu. Blocarea formării Ang II determină translația curbei natriurezei de presiune către valori mai mici ale presiunii arteriale.

Influența variațiilor nivelului de Ang II asupra mecanismului natriurezei de presiune. În **Figura 30-17** este prezentat rolul Ang II de creștere a eficacității mecanismului natriurezei de presiune. Se observă că atunci când controlul natriurezei de către angiotensină este complet funcțional, panta curbei corespunzătoare natriurezei de presiune este abruptă (curba normală), fapt care demonstrează că în cazul creșterii aportului de sodiu, variațiile minime ale presiunii sangvine determină creșterea excreției renale de sodiu.

Prin contrast, atunci când nivelul angiotensinei nu scade ca răspuns la creșterea aportului de sodiu (curba corespunzătoare nivelului crescut al angiotensinei II), situație întâlnită la anumiți pacienți cu hipertensiune arterială a căror capacitate de scădere a secreției de renină și a formării de Ang II este afectată, panta curbei natriurezei de presiune nu este la fel de abruptă. Ca urmare, atunci când aportul de sodiu crește, sunt necesare creșteri mult mai importante ale presiunii arteriale pentru amplificarea excreției de sodiu și menținerea homeostaziei sodiului. De exemplu, la majoritatea indivizilor, o creștere de 10 ori a aportului de sodiu determină creșterea presiunii arteriale cu numai câțiva mmHg, în timp ce la subiecții la care formarea de Ang II nu este suprimată în mod corespunzător de excesul de sodiu, aceeași creștere a aportului induce creșterea presiunii arteriale cu până la 50 mmHg. Astfel, dacă aportul de sodiu ridicat nu induce suprimarea formării de Ang II, se produce micșorarea pantei curbei natriurezei de presiune, precum și creșterea marcată a sensibilității presiunii arteriale la aportul de sare, după cum s-a discutat în Capitolul 19.

Utilizarea agenților terapeutici pentru a bloca efectele Ang II s-a dovedit a fi importantă în practica clinică atunci când se urmărește ameliorarea capacității rinichilor de a excreta sare și apă. Când formarea de Ang II este blocată prin utilizarea unui inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (a se vedea **Figura 30-17**) sau a unui antagonist al receptorilor pentru Ang II, curba natriurezei renale de presiune este translatată către valori presionale reduse. Aceasta indică o creștere a capacității rinichilor de a excreta sodiul, deoarece nivelul normal al sodiului poate fi acum menținut la presiuni arteriale mai mici. Această translație a curbei natriurezei de presiune reprezintă baza fiziologică a scăderii cronice a presiunii arteriale la pacienții cu hipertensiune, realizată prin administrarea de inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau de antagoniști ai receptorilor pentru Ang II.

Excesul de Ang II nu conduce la creșterea marcată a volumului lichidului extracelular deoarece creșterea presiunii arteriale contracarează retenția de sodiu mediată de Ang II. Cu toate că Ang II este unul dintre cei mai potenți hormoni care determină retenție de sodiu și apă în organism, scăderea sau creșterea nivelului plasmatic al Ang II nu are un efect semnificativ asupra volumului lichidului extracelular sau asupra volumului sangvin, atât timp cât nu sunt prezente insuficiența cardiacă sau insuficiența renală. Aceasta se datorează faptului că atunci când nivelul Ang II crește foarte mult, de exemplu în cazul tumorilor renale care secretă renină, se produce inițial retenție renală de sodiu și apă, urmată de creșterea ușoară a volumului lichidului extracelular. Aceasta este urmată de creșterea presiunii arteriale, care amplifică excreția renală de sodiu și apă, astfel încât efectele Ang II sunt contracarate, iar echilibrul între aportul și excreția de sodiu este restabilit la un nivel crescut al presiunii arteriale. În mod contrar, în cazul suprimării formării de Ang II, de exemplu prin administrarea unui agent inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei, inițial se pierd din organism sodiu și apă, însă scăderea presiunii arteriale se opune acestui efect, iar excreția de sodiu revine la normal.

În cazul în care funcția cordului este alterată sau există o afecțiune cardiacă subiacentă, forța de contracție a inimii poate să nu fie suficientă pentru a crește presiunea arterială astfel încât efectele de retenție a sodiului ale nivelurilor crescute de Ang II să fie contrabalansate; în aceste situații, Ang II poate determina retenția unor cantități foarte mari de sodiu și apă, cu instalarea progresivă a *insuficienței cardiace congestive*. Blocarea formării de Ang II poate reduce în aceste cazuri retenția de sodiu și apă și poate atenua expansiunea volumului lichidului extracelular asociată insuficienței cardiace.

ROLUL ALDOSTERONULUI ÎN CONTROLUL EXCREȚIEI RENALE

Aldosteronul determină creșterea reabsorbției renale a sodiului, în special la nivelul segmentelor corticale ale tubulilor colectori. Acest efect se asociază și cu creșterea reabsorbției de apă și a secreției de potasiu. Ca urmare, efectul net al aldosteronului la nivel renal este reprezentat de retenția de sodiu și apă și de creșterea excreției urinare a potasiului.

În procesul de reglare a homeostaziei sodiului, aldosteronul acționează în mod similar cu Ang II. Astfel, când aportul de sodiu este scăzut, creșterea nivelului Ang II stimulează secreția de aldosteron, care la rândul său contribuie la reducerea excreției urinare de sodiu și astfel la menținerea homeostaziei sodiului. În mod contrar, când aportul de sodiu este crescut, inhibiția sintezei de aldosteron conduce la scăderea reabsorbției tubulare de sodiu, astfel încât rinichii excretă cantități mai mari de sodiu. Așadar, variațiile sintezei de aldosteron contribuie alături de mecanismul natriurezei de presiune la menținerea homeostaziei sodiului atunci când aportul de sare este variabil.

În cazul hipersecreției cronice de aldosteron, retenția renală de sodiu este atenuată de creșterea presiunii arteriale. Cu toate că aldosteronul are efecte puternice asupra reabsorbției ionilor de sodiu, atunci când nivelul aldosteronului este foarte ridicat, de exemplu la pacienții cu tumori ale glandelor suprarenale (sindrom Conn), creșterea reabsorbției și scăderea excreției urinare a sodiului sunt tranzitorii. După un interval de 1-3 zile în care se produce retenție de sodiu și apă, volumul lichidului

extracelular crește cu 10-15%, iar totodată crește și presiunea arterială. Atunci când presiunea arterială crește suficient de mult, rinichii încetează să mai rețină sodiu și apă și încep să excrete o cantitate de sodiu egală cu aportul zilnic, în pofida faptului că nivelul aldosteronului continuă să fie ridicat. Acest efect este determinat în principal de natriureza și diureza de presiune, care se produc atunci când presiunea arterială crește.

La pacienții cu insuficiență suprarenaliană, la care secreția de aldosteron este insuficientă (boala Addison), se înregistrează creșterea excreției renale de sodiu și apă, urmată de reducerea volumului lichidului extracelular și de scăderea presiunii arteriale. În situația în care secreția de aldosteron este complet abolită, pierderile de volum ar fi grave dacă persoana afectată nu ar ingera cantități mari de sare și apă pentru a contrabalansa excreția urinară hidrosalină crescută.

ROLUL ADH-ULUI ÎN CONTROLUL EXCREȚIEI RENALE DE APĂ

După cum s-a discutat în Capitolul 29, ADH-ul joacă un rol important în formarea unui volum mic de urină concentrată, asociat cu excreția unor cantități normale de sare. Acest efect este important în special atunci când aportul de apă este redus, fapt care conduce la creșterea marcată a nivelului plasmatic al ADH-ului, care determină creșterea reabsorbției renale de apă și astfel minimalizează scăderea volumului lichidului extracelular și a presiunii arteriale. Când aportul de apă este întrerupt pentru o perioadă de 24-48 de ore, în mod normal se înregistrează numai o scădere minimă a volumului lichidului extracelular și a presiunii arteriale. Dacă însă efectele ADH-ului sunt suprimate prin administrarea unui medicament care antagonizează acțiunile ADH de reabsorbție a apei la nivelul tubulilor distali și colectori, atunci întreruperea aportului de apă timp de 24-48 ore induce scăderea marcată atât a volumului lichidului extracelular cât și a presiunii arteriale. În mod contrar, atunci când volumul extracelular este crescut, *scăderea* nivelului de ADH conduce la diminuarea reabsorbției renale de apă, astfel încât surplusul de lichid este eliminat din organism.

Excesul de ADH produce în mod normal numai o creștere minimă a volumului lichidului extracelular, însă determină scăderea marcată a concentrației sodiului. Cu toate că ADH-ul este important pentru reglarea volumului lichidului extracelular, nivelurile foarte crescute de ADH determină rareori creșterea marcată a presiunii arteriale sau a volumului lichidului extracelular. Perfuzia unor cantități mari de ADH la animale induce inițial retenție renală de apă, urmată de creșterea cu 10-15% a volumului lichidului extracelular. Pe măsură ce presiunea arterială crește ca răspuns la creșterea de volum, o mare parte din surplusul de apă este excretată, deoarece este activat mecanismul diurezei de presiune. De asemenea, creșterea presiunii arteriale activează mecanismul natriurezei de presiune și determină scăderea concentrației sodiului din lichidul extracelular. După câteva zile de perfuzie cu ADH, creșterea volumului sangvin și a volumului lichidului extracelular nu depășește 5-10%, iar creșterea presiunii arteriale nu depășește 10 mmHg. Aceeași situație este valabilă și în cazul pacienților cu *secreție inadecvată de ADH*, la care nivelul plasmatic al ADH-ului poate fi crescut de câteva ori.

Așadar, *nivelul ridicat de ADH* nu determină creșterea marcată a volumului lichidului extracelular sau a presiunii arteriale, însă *poate conduce la scăderea marcată a concentrației extracelulare a ionilor de sodiu*. Acest efect apare deoarece creșterea reabsorbției renale de apă conduce la accentuarea gradului de diluție a sodiului extracelular, iar totodată creșterea ușoară a presiunii arteriale activează mecanismul natriurezei de presiune, cu amplificarea excreției renale de sodiu.

La pacienții cu hiposecreție de ADH din cauza distrucției nucleilor supraoptici, volumul urinar este de 5 până la 10 ori mai mare decât în mod normal. Acest efect este aproape întotdeauna compensat prin ingerarea unei cantități suficiente de apă necesară pentru menținerea echilibrului hidric. Dacă aportul de apă este întrerupt, incapacitatea de a secreta ADH conduce la reducerea marcată a volumului sangvin și a presiunii arteriale.

ROLUL PEPTIDULUI NATRIURETIC ATRIAL ÎN CONTROLUL EXCREȚIEI RENALE

Până acum s-a discutat numai despre rolul hormonilor care determină retenție renală de sodiu și apă în controlul volumului lichidului extracelular. La reglarea volumului extracelular contribuie însă și câteva tipuri de hormoni natriuretici. Dintre aceștia, importanță deosebită are *peptidul natriuretic atrial (PNA)*, eliberat de fibrele musculare de la nivelul atriilor. Stimulul pentru eliberarea acestui peptid este reprezentat de supradistensia atriilor, care poate fi produsă de creșterea volumului sangvin. Odată eliberat, PNA pătrunde în circulație și acționează la nivel renal, determinând creșterea ușoară a RFG și scăderea reabsorbției de sodiu la nivelul ductelor colectoare. Aceste acțiuni combinate ale PNA conduc la creșterea excreției de sare și apă, cu reducerea consecutivă a volumului sangvin.

Variațiile nivelului PNA contribuie probabil la minimalizarea modificărilor volumului sangvin în diferite situații, de exemplu atunci când aportul de sare și apă este crescut. Excesul de PNA sau chiar abolirea completă a secreției sale nu determină însă variații importante ale volumului sangvin, deoarece efectele acestui hormon pot fi depășite ușor de creșterile ușoare ale presiunii sangvine, care activează mecanismul natriurezei de presiune. De exemplu, perfuzia unor cantități mari de PNA determină inițial creșterea excreției urinare de sare și apă, urmată de reducerea ușoară a volemiei. În mai puțin de 24 de ore, acest efect este depășit de scăderea ușoară a presiunii arteriale, care induce revenirea la normal a debitului urinar, cu toate că nivelul PNA este în continuare crescut.

RĂSPUNSURILE INTEGRATE LA VARIAȚIILE APORTULUI DE SODIU

Acțiunea integrată a diferitelor sisteme de control care reglează excreția de sodiu și apă în condiții normale poate fi rezumată prin examinarea răspunsurilor homeostatice la creșterea progresivă a aportului de sodiu. După cum s-a discutat anterior, rinichii au capacitatea de a adapta excreția hidro-salină în funcție de aport, care poate varia între o zecime din valoarea normală și o valoare de 10 ori mai mare față de cea normală.

Aportul crescut de sodiu inhibă acțiunea sistemelor antinatriuretice și activează sistemele natriuretice. Atunci când aportul de sodiu crește, excreția de sodiu rămâne inițial constantă, fiind ușor mai redusă comparativ cu aportul. Această întârziere conduce la creșterea ușoară a cantității de sodiu din organism, urmată de creșterea modestă a volumului lichidului extracelular. Această creștere modestă a volumului extracelular reprezintă factorul principal care activează diverse mecanisme cu rol în creșterea excreției de sodiu. Aceste mecanisme includ:

1. *Activarea reflexelor de presiune scăzută,* al căror arc reflex pornește de la nivelul receptorilor de întindere localizați în atriul drept și în pereții vaselor sangvine pulmonare. Impulsurile de la acești receptori ajung la trunchiul cerebral, unde inhibă acțiunile simpatice la nivel renal, efect urmat de scăderea reabsorbției tubulare de sodiu. Acesta este mecanismul cel mai important care acționează în primele ore - sau probabil în prima zi - după creșterea importantă a aportului de apă și sare.
2. *Inhibiția formării Ang II,* determinată de creșterea presiunii arteriale și de expansiunea volumului lichidului extracelular, conduce la scăderea reabsorbției tubulare a sodiului, prin anularea efectului fiziologic al Ang II de creștere a reabsorbției sodiului. De asemenea, scăderea nivelului de Ang II determină reducerea nivelului de aldosteron, cu scăderea suplimentară a reabsorbției tubulare a sodiului.
3. *Stimularea sistemelor natriuretice,* în special a secreției de PNA, contribuie la creșterea excreției de sodiu. Așadar, atunci când aportul de sodiu este crescut, activarea sistemelor natriuretice asociată cu inhibiția mecanismelor care produc retenție de sodiu și apă conduce la creșterea excreției de sodiu. Când aportul de sodiu scade sub valoarea normală, se produc efecte opuse.
4. *Creșterea ușoară a presiunii arteriale,* determinată de expansiunea de volum, poate să apară în cazul creșterii marcate a aportului de sodiu; acest mecanism conduce la amplificarea excreției de sodiu prin activarea mecanismului natriurezei de presiune. După cum a fost discutat anterior, dacă mecanismele nervoase, hormonale și intrarenale funcționează corespunzător, nu apar creșteri măsurabile ale presiunii arteriale nici în cazul în care aportul de sodiu este mult crescut timp de câteva zile. Totuși, atunci când aportul crescut de sodiu este prelungit, luni sau ani, pot să apară leziuni renale, iar capacitatea rinichilor de excreție a sodiului scade, astfel încât este necesară o presiune arterială crescută pentru menținerea homeostaziei sodiului prin activarea mecanismului natriurezei de presiune.

AFECȚIUNI CARE DETERMINĂ CREȘTEREA IMPORTANTĂ A VOLEMIEI ȘI A VOLUMULUI LICHIDULUI EXTRACELULAR

În pofida acțiunii mecanismelor reglatoare puternice care mențin volumul sangvin și volumul lichidului extracelular la valori relativ constante, există afecțiuni care determină creșterea marcată a valorilor acestor parametri. Aproape toate aceste afecțiuni sunt secundare unor tulburări circulatorii.

CREȘTEREA VOLEMIEI ȘI A VOLUMULUI LICHIDULUI EXTRACELULAR DETERMINATĂ DE AFECȚIUNILE CARDIACE

La pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, volumul sangvin poate crește cu 15-20%, iar volumul lichidului extracelular crește uneori cu 200% sau chiar mai mult. Pentru înțelegerea acestor efecte trebuie reanalizată **Figura 30-14**. Inițial, insuficiența cardiacă determină scăderea debitului cardiac, urmată de scăderea presiunii arteriale. Acest efect activează numeroase mecanisme cu rol în retenția de sodiu, în special sistemul renină-angiotensină, secreția de aldosteron și sistemul nervos simpatic. În plus, hipotensiunea arterială induce retenție renală de sodiu și apă. Ca urmare, se produce retenție renală de lichid, cu scopul de a restabili valorile normale ale presiunii arteriale și debitului cardiac.

Dacă insuficiența cardiacă nu este foarte gravă, creșterea volemiei readuce adesea la normal debitul cardiac și presiunea arterială, iar excreția de sodiu echilibrează în final aportul, cu toate că volumul lichidului extracelular și volumul sangvin vor continua să rămână crescute pentru ca activitatea cordului insuficient să se desfășoare în mod adecvat. Dacă însă funcția de pompă a inimii este sever afectată, presiunea arterială nu va putea crește suficient de mult pentru a normaliza debitului urinar. În această situație, rinichii continuă să rețină lichid și se ajunge la congestie circulatorie severă, iar în final, dacă nu se instituie tratamentul adecvat, se produce decesul prin edem pulmonar.

În cazurile cu insuficiență miocardică, boli valvulare sau anomalii cardiace congenitale, creșterea volumului sangvin reprezintă un mecanism important de compensare circulatorie, care contribuie la normalizarea debitului cardiac și a presiunii sangvine. Acest mecanism permite menținerea unui nivel minim al debitului cardiac, necesar pentru supraviețuire, chiar în cazul unui cord cu funcție de pompă sever afectată.

CREȘTEREA VOLEMIEI CAUZATĂ DE CREȘTEREA COMPLIANȚEI SISTEMULUI CIRCULATOR

Orice afecțiune care produce creșterea capacității vasculare determină creșterea volumului sangvin, astfel încât sistemul circulator să prezinte un grad adecvat de umplere. Creșterea capacității vasculare determină inițial scăderea presiunii circulatorii medii de umplere (a se vedea **Figura 30-14**), urmată de scăderea debitului cardiac și a presiunii arteriale. Scăderea presiunii arteriale determină retenție renală de sare și apă, până în momentul în care volemia crește suficient și se realizează umplerea adecvată a sistemului circulator.

În timpul sarcinii, creșterea capacității vasculare a uterului, placentei și a altor organe hipertrofiate conduce de obicei la creșterea volumului sangvin cu 15-25%. În mod similar, la pacienții cu varice venoase mari la nivelul membrelor inferioare, care pot reține uneori până la 1 litru de sânge, volumul sangvin crește pentru a acoperi capacitatea vasculară suplimentară. În aceste situații se produce retenție renală de sare și apă până la umplerea completă a patului vascular, asociată cu creșterea presiunii sangvine până la valoarea necesară pentru realizarea echilibrului între excreția renală și aportul lichidian.

AFECȚIUNI CARE DETERMINĂ CREȘTEREA MARCATĂ A VOLUMULUI LICHIDULUI EXTRACELULAR ASOCIATĂ ÎNSĂ CU VALORI NORMALE ALE VOLEMIEI

Există câteva afecțiuni în care volumul lichidului extracelular crește marcat, însă volumul sangvin rămâne normal sau chiar scade ușor. Aceste afecțiuni sunt determinate de obicei de difuziunea în spațiile interstițiale a proteinelor și a lichidului, efect care tinde să reducă volumul sangvin. Răspunsul renal în aceste afecțiuni este similar cu cel produs după un episod hemoragic. Cu alte cuvinte, se produce retenție renală de sare și apă, cu scopul de a restabili valoarea normală a volumului sangvin. O mare parte din lichidul reținut difuzează însă în spațiile interstițiale și contribuie la agravarea edemului.

SINDROMUL NEFROTIC – PIERDEREA URINARĂ DE PROTEINE PLASMATICE ȘI RETENȚIA RENALĂ DE SODIU

Mecanismele generale care determină formarea edemului extracelular sunt trecute în revistă în Capitolul 25. Una dintre cele mai importante cauze clinice ale edemului este reprezentată de *sindromul nefrotic*. În sindromul nefrotic, cantități mari de proteine plasmatice sunt filtrate la nivel glomerular din cauza creșterii permeabilității membranei glomerulare pentru proteine. Pierderile urinare zilnice de proteine pot ajunge la 30-50 de grame, astfel încât concentrația plasmatică a proteinelor scade la mai puțin de o treime față de valoarea normală. Ca urmare, presiunea coloid-osmotică a plasmei scade foarte mult. Acest efect determină la nivelul întregului organism creșterea difuziunii lichidului din capilare în spațiile interstițiale, urmată de instalarea edemului și scăderea volumului plasmatic.

Retenția renală de sodiu din sindromul nefrotic se produce prin acțiunea mai multor mecanisme activate de difuziunea proteinelor și a lichidului din plasmă în spațiile interstițiale, inclusiv prin activarea diverselor sisteme cu rol în retenția renală de sodiu, de exemplu a sistemului renină-angiotensină, a secreției de aldosteron și a sistemului nervos simpatic. Rinichii continuă să rețină sodiu și apă până când volumul plasmatic revine la normal. Însă, deoarece este reținută o cantitate crescută de sodiu și apă, gradul de diluție a proteinelor plasmatice crește, astfel încât o cantitate și mai mare de lichid difuzează în spațiile interstițiale. Dacă nu este inițiat tratamentul cu scopul de a restabili valoarea normală a concentrației proteinelor plasmatice, se produce retenția renală masivă de lichid asociată cu instalarea edemului extracelular sever și generalizat.

CIROZA HEPATICĂ – SCĂDEREA SINTEZEI HEPATICE A PROTEINELOR PLASMATICE ȘI RETENȚIA RENALĂ DE SODIU

În ciroza hepatică este întâlnită o secvență a evenimentelor similară cu cea din sindromul nefrotic, cu excepția faptului că în acest caz reducerea concentrației proteinelor plasmatice este secundară distrucției hepatocitelor, urmată de scăderea capacității ficatului de a sintetiza o cantitate suficientă de proteine plasmatice. De asemenea, ciroza se asociază cu fibroză hepatică extensivă, care afectează marcat fluxul sangvin portal. Acest efect conduce la creșterea presiunii capilare la nivelul întregului pat vascular portal, care contribuie de asemenea la difuziunea lichidului și proteinelor în cavitatea peritoneală, manifestare clinică denumită *ascită*.

Atunci când din circulație se pierd lichid și proteine, răspunsul renal este similar cu cel observat în alte afecțiuni asociate cu scăderea volumului plasmatic. Astfel, retenția renală de sare și apă continuă până când volumul plasmatic și presiunea arterială revin la normal. În unele situații, volumul plasmatic poate crește peste valoarea normală, deoarece în ciroză capacitatea vasculară este crescută; presiunile ridicate din circulația portală determină distensia marcată a venelor și în consecință creșterea capacității vasculare.

Bibliografie

Alexander RT, Dimke H, Cordat E: Proximal tubular NHEs: sodium, protons and calcium? Am J Physiol Renal Physiol 305:F229, 2013.

Biber J, Hernando N, Forster I, Murer H: Regulation of phosphate transport in proximal tubules. Pflugers Arch 458:39, 2009.

Blaine J, Weinman EJ, Cunningham R: The regulation of renal phosphate transport. Adv Chronic Kidney Dis 18:77, 2011.

Cowley AW Jr: Long-term control of arterial pressure. Physiol Rev 72:231, 1992.

Ferrè S, Hoenderop JG, Bindels RJ: Sensing mechanisms involved in Ca^{2+} and Mg^{2+} homeostasis. Kidney Int 82:1157, 2012.

Giebisch G, Hebert SC, Wang WH: New aspects of renal potassium transport. Pflugers Arch 446:289, 2003.

Guyton AC: Blood pressure control—special role of the kidneys and body fluids. Science 252:1813, 1991.

Hall JE: The kidney, hypertension, and obesity. Hypertension 41:625, 2003.

Hall JE, Granger JP, do Carmo JM, et al: Hypertension: physiology and pathophysiology. Compr Physiol 2:2393, 2012.

Hall ME, do Carmo JM, da Silva AA, et al: Obesity, hypertension, and chronic kidney disease. Int J Nephrol Renovasc Dis 7:75, 2014.

Hamm L, Hering-Smith KS, Nakhoul NL: Acid-base and potassium homeostasis. Semin Nephrol 33:257, 2013.

Hebert SC, Desir G, Giebisch G, Wang W: Molecular diversity and regulation of renal potassium channels. Physiol Rev 85:319, 2005.

Hoenderop JG, Bindels RJ: Epithelial Ca^{2-} and Mg^{2+} channels in health and disease. J Am Soc Nephrol 16:15, 2005.

Rodan AR, Cheng CJ, Huang CL: Recent advances in distal tubular potassium handling. Am J Physiol Renal Physiol 300:F821, 2011.

Rossier BC, Staub O, Hummler E: Genetic dissection of sodium and potassium transport along the aldosterone-sensitive distal nephron: importance in the control of blood pressure and hypertension. FEBS Lett 587:1929, 2013.

Wall SM: Recent advances in our understanding of intercalated cells. Curr Opin Nephrol Hypertens 14:480. 2005.

Wang WH, Giebisch G: Regulation of potassium (K) handling in the renal collecting duct. Pflugers Arch 458:157, 2009.

Weiner ID: Endocrine and hypertensive disorders of potassium regulation: primary aldosteronism. Semin Nephrol 33:265, 2013.

Welling PA: Regulation of renal potassium secretion: molecular mechanisms. Semin Nephrol 33:215, 2013.

Whelton PK, Appel LJ, Sacco RL, et al: Sodium, blood pressure, and cardiovascular disease: further evidence supporting the American Heart Association sodium reduction recommendations. Circulation 126:2880, 2012.

Worcester EM, Coe FL: New insights into the pathogenesis of idiopathic hypercalciuria. Semin Nephrol 28:120, 2008.

Young DB: Quantitative analysis of aldosterone's role in potassium regulation. Am J Physiol 255:F811, 1988.



Reglarea echilibrului acido-bazic

Reglarea concentrației ionilor de hidrogen (H^+) este similară în anumite aspecte cu reglarea concentrației altor tipuri de ioni din organism. De exemplu, pentru menținerea homeostaziei trebuie să existe un echilibru între aportul sau producția de H^+ pe de o parte și excreția netă din organism a H^+ pe de altă parte. La fel ca în cazul altor tipuri de ioni, rinichii dețin un rol cheie în reglarea excreției de H^+. Controlul precis al concentrației extracelulare a H^+ presupune însă mult mai mult decât simpla eliminare renală a H^+. Sistemele tampon sunt prezente la nivelul circulației sangvine, la nivelul celulelor și la nivel pulmonar, și sunt esențiale pentru menținerea concentrației normale a H^+, atât în lichidul extracelular, cât și în lichidul intracelular.

În acest capitol sunt abordate diferitele mecanisme implicate în reglarea concentrației H^+, fiind accentuat controlul excreției renale a H^+ precum și reabsorbția, producția și excreția renală de ioni de bicarbonat (HCO_3^-), care constituie una dintre componentele cheie ale sistemelor cu rol în controlul echilibrului acido-bazic.

CONCENTRAȚIA H⁺ ESTE REGLATĂ CU PRECIZIE

Reglarea precisă a H^+ este esențială, deoarece activitățile tuturor enzimelor din organism sunt influențate de concentrația H^+. Ca urmare, variațiile H^+ pot modifica toate funcțiile celulare și ale organismului.

În comparație cu alte tipuri de ioni, concentrația H^+ este menținută în mod normal la un nivel scăzut. De exemplu, concentrația extracelulară a ionilor de sodiu (142 mEq/l) este de aproximativ 3,5 milioane de ori mai mare decât concentrația normală a H^+, a cărei valoare medie este de numai 0,00004 mEq/l. La fel de important, variația concentrației extracelulare a H^+ reprezintă numai a milioana parte din variația normală a concentrației ionilor de sodiu (Na^+) în lichidul extracelular. Astfel, precizia reglării acestui parametru subliniază importanța concentrației ionilor de hidrogen pentru diferitele funcții celulare.

ACIZI ȘI BAZE – DEFINIȚII ȘI SEMNIFICAȚII

Un ion de hidrogen reprezintă un singur proton liber provenit dintr-un atom de hidrogen. Moleculele care conțin atomi de hidrogen ce pot elibera în soluție ioni de hidrogen sunt denumite *acizi*. Un exemplu este acidul clorhidric (HCl), care în apă ionizează cu formarea de ioni de hidrogen (H^+) și ioni de clor (Cl^-). În mod similar, acidul carbonic (H_2CO_3) ionizează în apă, cu formarea de H^+ și ioni bicarbonat (HCO_3^-).

O *bază* este un ion sau o moleculă care acceptă un proton H^+. De exemplu, HCO_3^- este o bază, deoarece se poate combina cu H^+ pentru a forma H_2CO_3. De asemenea, $HPO_4^{=}$ este o bază, deoarece poate accepta un H^+ cu formarea de $H_2PO_4^-$. Proteinele din organism funcționează ca baze, deoarece unii dintre aminoacizii din structura lor au sarcini electrice nete negative, astfel încât acceptă ușor H^+. Hemoglobina, proteina prezentă în eritrocite, precum și proteinele din alte celule, reprezintă unele dintre cele mai importante baze din organism.

Termenii *bază* și *alcal* sunt adeseori utilizați ca sinonime. Un *alcal* este o moleculă formată prin combinarea unuia sau mai multor metale alcaline - sodiu, potasiu, litiu și așa mai departe - cu un ion cu funcție bazică puternică, de exemplu ionul hidroxil (OH^-). Componenta bazică a acestor molecule reacționează rapid cu H^+, care în acest mod este îndepărtat din soluție; așadar, aceste molecule sunt baze tipice. Din motive similare, termenul *alcaloză* se referă la eliminarea excesivă a H^+ din lichidele organismului, prin contrast cu adaosul excesiv de H^+ denumit *acidoză*.

Acizi și baze tari și slabe. Un acid tare este o substanță care disociază rapid și eliberează în soluție cantități deosebit de mari de H^+. Un exemplu este acidul clorhidric (HCl). Acizii slabi au tendință mai redusă de a disocia în ioni, astfel încât eliberează H^+ cu intensitate mai mică. Un exemplu este acidul carbonic (H_2CO_3). O bază tare este o substanță care reacționează rapid și intens cu H^+, astfel încât îndepărtează rapid din soluție H^+. Exemplul tipic este OH^-, care reacționează cu H^+ pentru a forma o moleculă de apă (H_2O). O bază slabă tipică este HCO_3^-, care leagă cu intensitate mult mai redusă H^+ în comparație cu OH^-. Majoritatea acizilor și bazelor din lichidul extracelular, care sunt implicate în reglarea echilibrului acido-bazic, sunt acizi și baze slabe. Cele mai importante, care vor fi discutate în detaliu, sunt acidul carbonic (H_2CO_3) și baza bicarbonat (HCO_3^-).

Concentrația normală a H^+, pH-ul lichidelor organismului și variațiile produse în stările de acidoză și alcaloză. Concentrația sangvină a H^+ este menținută în mod normal în limite strânse, în jurul valorii de aproximativ

0,00004 mEq/l (40 nEq/l). Variațiile normale sunt de numai 3 până la 5 nEq/l, însă în condiții extreme concentrația poate varia de la 10 nEq/l până la 160 nEq/l, fără a se produce decesul.

Deoarece în mod normal concentrația H^+ este scăzută și este dificil de lucrat cu valori atât de mici, concentrația H^+ este exprimată în mod obișnuit ca funcție (scală) logaritmică, utilizând unități de pH. Legătura dintre pH și concentrația actuală a H^+ se realizează prin următoarea formulă (concentrația ionilor de hidrogen $[H^+]$ este exprimată în *echivalenți* la litru):

$$pH = \log \frac{1}{[H^+]} = -\log[H^+]$$

De exemplu, valoarea normală a $[H^+]$ este 40 nEq/l (0,00000004 Eq/l). Ca urmare, valoarea normală a pH-ului este

$$pH = -\log[0{,}00000004]$$

$$pH = 7{,}4$$

Din această formulă se observă că pH-ul este invers proporțional cu concentrația H^+; ca urmare, o valoare scăzută a pH-ului corespunde unei concentrații ridicate a H^+ iar o valoare crescută a pH-ului corespunde unei concentrații scăzute a H^+.

Valoarea normală a pH-ului sângelui arterial este de 7,4, în timp ce pH-ul sângelui venos și al lichidelor interstițiale este de aproximativ 7,35, datorită cantităților suplimentare de dioxid de carbon (CO_2) eliberat la nivel tisular, care formează H_2CO_3 în aceste lichide (**Tabelul 31-1**). Deoarece pH-ul normal al sângelui arterial este 7,4, atunci se consideră că *acidoza* este prezentă când pH-ul scade sub această valoare, iar *alcaloza* se consideră că este prezentă atunci când pH-ul crește peste 7,4. Limita inferioară a pH-ului dincolo de care un individ nu poate supraviețui mai mult de câteva ore este de aproximativ 6,8 iar limita superioară este de aproximativ 8,0.

De obicei, valoarea pH-ului intracelular este ușor mai mică decât a pH-ului plasmatic, deoarece metabolismul celulelor produce acid, în special H_2CO_3. În funcție de tipul de celule, pH-ul lichidului intracelular a fost estimat între 6,0 și 7,4. Hipoxia tisulară și fluxul sangvin tisular scăzut determină acumularea de acid, cu scăderea consecutivă a pH-ului intracelular.

Valoarea pH-ului urinar poate varia între 4,5 și 8,0 în funcție de statusul acido-bazic al lichidului extracelular. După cum se va vedea ulterior, rinichii joacă un rol major în corectarea tulburărilor concentrației extracelulare a H^+, prin excreția cu rate variabile a unor substanțe acide sau bazice.

Tabelul 31-1 pH-ul și concentrația H^+ în lichidele organismului

	Concentrația H^+ (mEq/l)	pH
Lichidul extracelular		
Sângele arterial	$4{,}0 \times 10^{-5}$	7,4
Sângele venos	$4{,}5 \times 10^{-5}$	7,35
Lichidul interstițial	$4{,}5 \times 10^{-5}$	7,35
Lichidul intracelular	$1 \times 10^{-3} - 4 \times 10^{-5}$	6,0-7,4
Urină	$3 \times 10^{-2} - 1 \times 10^{-5}$	4,5-8,0
HCl gastric	160	0,8

În organism, un lichid cu aciditate foarte înaltă este sucul gastric, a cărui aciditate este conferită de HCl secretat de celulele oxintice (parietale) din mucoasa gastrică, după cum se va discuta în Capitolul 65. Concentrația H^+ în aceste celule este de aproximativ 4 milioane de ori mai mare decât concentrația sangvină a ionilor de hidrogen, iar pH-ul la nivelul acestor celule este de 0,8. În subcapitolele următoare se discută despre reglarea concentrației extracelulare a H^+.

MECANISME DE APĂRARE ÎMPOTRIVA VARIAȚIILOR CONCENTRAȚIEI H^+: SISTEMELE TAMPON, PLĂMÂNII ȘI RINICHII

Există trei sisteme principale care reglează concentrația H^+ în lichidele organismului, prevenind acidoza sau alcaloza: (1) *sistemele chimice cu rol de tampon acido-bazic*, care se combină imediat cu acizii sau cu bazele, prevenind astfel variațiile excesive ale concentrației H^+; (2) *centrul respirator*, care reglează eliminarea de CO_2 (și astfel de H_2CO_3) din lichidul extracelular; și (3) *rinichii*, care pot excreta urină acidă sau alcalină, restabilind astfel valoarea normală a concentrației extracelulare a H^+ în timpul episoadelor de acidoză sau alcaloză.

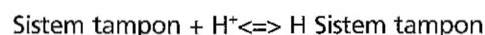
Atunci când concentrația H^+ se modifică, *sistemele tampon* din fluidele corporale reacționează foarte rapid (în secunde) pentru a minimaliza variația. Aceste sisteme nu elimină H^+ și nu adaugă H^+ în lichidele organismului, ci mențin ionii de hidrogen în stare legată până când este restabilit echilibrul.

Al doilea mecanism de protecție, *sistemul respirator*, devine activ în câteva minute și elimină CO_2, reducând astfel concentrația H_2CO_3 din organism.

Aceste două mecanisme de apărare împiedică variațiile importante ale concentrației H^+ până la activarea celui de-al treilea sistem de apărare, reprezentat de *rinichi*, care elimină din organism surplusul de acizi sau de baze. Cu toate că răspunsul rinichilor este relativ lent în comparație cu răspunsul celorlalte mecanisme, activându-se după un interval de ore sau zile, sistemul renal este de departe cel mai puternic dintre sistemele care reglează echilibrul acido-bazic.

TAMPONAREA H^+ DIN LICHIDELE ORGANISMULUI

Un sistem tampon este reprezentat de o substanță care poate lega reversibil H^+. Forma generală a reacției de tamponare este



Sistem tampon + H^+ <=> H Sistem tampon

În acest exemplu, ionii liberi de hidrogen se combină cu sistemul tampon și formează un acid slab (complexul H - sistem tampon), care poate rămâne ca atare sau poate disocia cu eliberarea H^+ și a substanței tampon. Atunci când concentrația H^+ crește, reacția este deplasată către dreapta, astfel încât un număr crescut de H^+ se leagă de substanța tampon, atât timp cât aceasta este disponibilă. În mod contrar, atunci când concentrația H^+ scade, reacția este deplasată către stânga, iar sistemul tampon eliberează H^+. În acest fel, variațiile concentrației H^+ sunt reduse la minim.

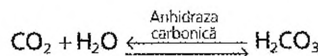
Importanța sistemelor tampon din fluidele organismului poate fi ușor de înțeles dacă se ține cont de concentrația scăzută a H^+ în fluidele corpului și de cantitatea relativ mare de acizi produși de organism în fiecare zi. De exemplu, în jur de 80 miliechivalenți de H^+ sunt ingerați sau produși zilnic de metabolism, în timp ce valoarea concentrației normale de H^+ este de numai 0,00004 mEq/l. În absența sistemelor tampon, producția zilnică și aportul de acizi ar induce variații letale ale concentrației H^+ în fluidele organismului.

Acțiunea sistemelor tampon acido-bazice poate fi cel mai bine explicată prin analiza celui mai important sistem tampon (din punct de vedere cantitativ) prezent în lichidul extracelular - sistemul tampon acid carbonic - bicarbonat.

SISTEMUL TAMPON ACID CARBONIC - BICARBONAT

Sistemul tampon acid carbonic - bicarbonat este alcătuit dintr-o soluție apoasă care conține două componente: (1) un acid slab (H_2CO_3) și (2) o sare a lui cu o bază tare (HCO_3^- cu Na, adică $NaHCO_3$).

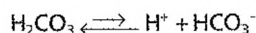
H_2CO_3 se formează în organism în urma reacției dintre CO_2 și H_2O.



$$CO_2 + H_2O \xrightleftharpoons{\text{Anhidraza carbonică}} H_2CO_3$$

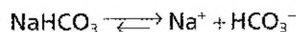
În absența enzimei *anhidrază carbonică*, reacția este lentă și se formează cantități foarte mici de H_2CO_3. Această enzimă este prezentă în cantități mari la nivelul pereților alveolelor pulmonare, locul de eliminare din organism a CO_2; anhidraza carbonică este prezentă și în celulele epiteliale ale tubulilor renali, la nivelul cărora CO_2 reacționează cu H_2O pentru a forma H_2CO_3.

Ionizarea H_2CO_3 se produce lent, cu formarea unor cantități mici de H^+ și HCO_3^-.



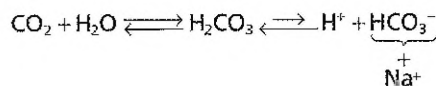
$$H_2CO_3 \rightleftharpoons H^+ + HCO_3^-$$

A doua componentă a sistemului, sarea bicarbonatului, este reprezentată în lichidul extracelular de $NaHCO_3$. $NaHCO_3$ ionizează aproape complet, cu formarea de HCO_3^- și Na^+, conform reacției:



$$NaHCO_3 \rightleftharpoons Na^+ + HCO_3^-$$

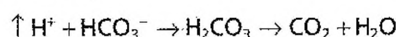
Considerând acțiunea întregului sistem, se obține următoarea reacție:



$$CO_2 + H_2O \rightleftharpoons H_2CO_3 \rightleftharpoons H^+ + \underbrace{HCO_3^-}_{+\ Na^+}$$

Datorită ionizării lente a H_2CO_3, concentrația H^+ este extrem de mică.

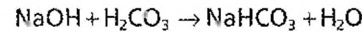
Atunci când un acid puternic precum HCl este adăugat în soluția care conține sistemul tampon acid carbonic - bicarbonat, cantitatea crescută de H^+ eliberată de acid ($HCl \rightarrow H^+ + Cl^-$) este tamponată de HCO_3^-.



$$\uparrow H^+ + HCO_3^- \rightarrow H_2CO_3 \rightarrow CO_2 + H_2O$$

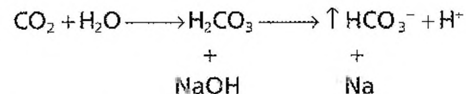
Prin urmare, se formează o cantitate crescută de H_2CO_3, ceea ce conduce la creșterea producției de CO_2 și H_2O. Din aceste reacții se observă că ionii de hidrogen eliberați de acidul puternic (HCl) reacționează cu HCO_3^- și formează H_2CO_3, un acid foarte slab, care la rândul său disociază în CO_2 și H_2O. Excesul de CO_2 stimulează intens respirația, prin care este eliminat CO_2 din lichidul extracelular.

Atunci când o bază puternică, de exemplu hidroxidul de sodiu (NaOH), este adăugată la soluția care conține sistemul tampon acid carbonic - bicarbonat, se produce reacția opusă.



$$NaOH + H_2CO_3 \rightarrow NaHCO_3 + H_2O$$

În acest caz, OH^- din NaOH se combină cu H_2CO_3, cu formarea unei cantități suplimentare de HCO_3^-. Astfel, baza slabă $NaHCO_3$ înlocuiește baza puternică NaOH. În același timp, concentrația H_2CO_3 scade (deoarece reacționează cu NaOH), astfel încât o cantitate crescută de CO_2 se combină cu H_2O pentru a reface H_2CO_3.

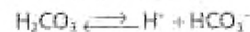


$$\begin{array}{ccccc} CO_2 + H_2O & \longrightarrow & H_2CO_3 & \longrightarrow & \uparrow HCO_3^- + H^+ \\ & & + & & + \\ & & NaOH & & Na \end{array}$$

Ca urmare, se produce scăderea nivelului sangvin al CO_2, ceea ce induce inhibiția respirației și în consecință scăderea ratei de eliminare a CO_2 prin expirație. Creșterea nivelului sangvin al HCO_3^- este compensată de creșterea excreției renale a acestei substanțe.

Dinamica din punct de vedere cantitativ a sistemului tampon acid carbonic – bicarbonat

Toți acizii, inclusiv H_2CO_3, sunt ionizați într-o oarecare măsură. Datorită echilibrului maselor, concentrațiile H^+ și HCO_3^- sunt proporționale cu concentrația H_2CO_3.



$$H_2CO_3 \rightleftharpoons H^+ + HCO_3^-$$

Pentru orice acid, concentrația acidului relativ la concentrația ionilor săi disociați reprezintă *constanta de disociere, K'*.

$$K' = \frac{H^+ \times HCO_3^-}{H_2CO_3} \qquad (1)$$

Această ecuație indică faptul că într-o soluție de H_2CO_3 cantitatea de ioni liberi de hidrogen este egală cu

$$H^+ = K' \times \frac{H_2CO_3}{HCO_3^-} \qquad (2)$$

Concentrația de H_2CO_3 nedisociat nu poate fi măsurată în soluție, deoarece acest acid disociază rapid în CO_2 și H_2O sau în H^+ și HCO_3^-. Cantitatea de CO_2 dizolvat în sânge este însă direct proporțională cu cantitatea de H_2CO_3 nedisociat. Ca urmare, ecuația (2) poate fi rescrisă astfel

$$H^+ = K \times \frac{CO_2}{HCO_3^-} \qquad (3)$$

Valoarea constantei de disociere (K) pentru ecuația 3 reprezintă numai 1/400 din valoarea constantei de disociere (K') pentru ecuația 2, deoarece raportul între H_2CO_3 și CO_2 este de 1:400

În ecuația 3 este inclusă cantitatea totală de CO_2 dizolvată în soluție. Însă, majoritatea laboratoarelor clinice măsoară presiunea sangvină a CO_2 (P_{CO_2}) și nu cantitatea propriu-zisă de CO_2. Din fericire, cantitatea de CO_2 din sânge este egală cu P_{CO_2} înmulțită cu coeficientul de solubilitate pentru CO_2; în condiții fiziologice, la temperatura corpului, valoarea acestui coeficient de solubilitate este de 0,03 mmol/mmHg. Această valoare semnifică faptul că în sânge cantitatea de H_2CO_3 crește cu 0,03 milimoli la fiecare creștere a P_{CO_2} cu 1 mmHg. Ca urmare, ecuația 3 poate fi rescrisă astfel

$$H^+ = K \times \frac{(0.03 \times Pco_2)}{HCO_3^-} \qquad (4)$$

Ecuația Henderson-Hasselbalch. După cum s-a discutat anterior, concentrația H^+ este exprimată în mod uzual ca unități de pH. Trebuie reamintit că pH-ul este definit astfel: pH = -log H^+.

Constanta de disociere (pK) poate fi exprimată într-o manieră similară.

$$pK = -\log K$$

Ca urmare, concentrația H^+ din ecuația 4 poate fi exprimată în unități de pH prin aplicarea funcției logaritmice tuturor membrilor ecuației respective, care conduce la:

$$-\log H^+ = -\log pK - \log\frac{(0.03 \times Pco_2)}{HCO_3^-} \qquad (5)$$

Astfel,

$$pH = pK - \log\frac{(0.03 \times Pco_2)}{HCO_3^-} \qquad (6)$$

Pentru a nu lucra cu valoarea negativă a logaritmului, în cazul ultimului termen se schimbă semnul logaritmului și se inversează numărătorul și numitorul, prin utilizarea proprietăților funcției logaritmice, astfel încât se obține

$$pH = pK + \log\frac{HCO_3^-}{(0.03 \times Pco_2)} \qquad (7)$$

În cazul sistemului tampon acid carbonic - bicarbonat, valoarea pK este de 6,1, iar ecuația 7 devine

$$pH = 6.1 + \log\frac{HCO_3^-}{0.03 \times Pco_2} \qquad (8)$$

Ecuația 8 este denumită ecuația Henderson-Hasselbalch, iar cu ajutorul ei se poate calcula pH-ul unei soluții dacă este cunoscută concentrația molară a HCO_3^- și P_{CO_2}.

Analizând ecuația Henderson-Hasselbalch, se observă că pH-ul crește atunci când crește concentrația HCO_3^-, cu apariția alcalozei. În schimb, creșterea P_{CO_2} determină scăderea pH-ului și favorizează dezvoltarea acidozei.

Ecuația Henderson-Hasselbalch, pe lângă faptul că indică factorii determinanți ai reglării pH-ului și ai echilibrului acido-bazic pentru lichidul extracelular, oferă informații și despre controlul fiziologic al compoziției acido-bazice a acestui compartiment lichidian. După cum se va discuta ulterior, *concentrația HCO_3^- este reglată în principal de către rinichi, în timp ce P_{CO_2} din lichidul extracelular este controlată de ritmul respirator.* Prin creșterea frecvenței respiratorii, plămânii elimină CO_2 din plasmă, iar reducerea frecvenței respiratorii conduce la creșterea nivelului P_{CO_2}. Homeostazia acido-bazică se realizează prin acțiunea coordonată a acestor sisteme, pulmonar și renal, iar tulburările acido-bazice apar atunci când funcționarea unuia sau ambelor mecanisme de control este afectată, cu modificarea consecutivă a concentrației extracelulare a HCO_3^- sau a P_{CO_2}.

Atunci când tulburările echilibrului acido-bazic sunt secundare unei modificări primare a concentrației extracelulare a HCO_3^-, acestea sunt denumite tulburări acido-bazice *metabolice*. Ca urmare, acidoza cauzată de scăderea primară a concentrației HCO_3^- este denumită *acidoză metabolică*, în timp ce alcaloza secundară creșterii primare a concentrației HCO_3^- este denumită *alcaloză metabolică*. Acidoza determinată de creșterea P_{CO_2} este denumită *acidoză respiratorie*, în timp ce alcaloza secundară scăderii P_{CO_2} este denumită *alcaloză respiratorie*.

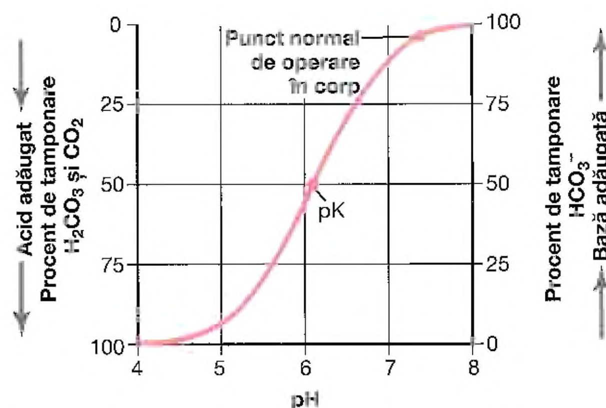


Figura 31-1. Curba de titrare a sistemului tampon acid carbonic - bicarbonat, observându-se variația pH-ului lichidului extracelular atunci când sunt modificate concentrațiile HCO_3^- și CO_2 (sau H_2CO_3).

Curba de titrare a sistemului tampon acid carbonic - bicarbonat. În **Figura 31-1** sunt prezentate variațiile pH-ului lichidului extracelular atunci când raportul dintre concentrațiile extracelulare ale HCO_3^- și CO_2 este modificat. Când cele două concentrații sunt egale, termenul din partea dreaptă a ecuației 8 devine logaritm din 1, care este egal cu zero. Ca urmare, atunci când cele două componente ale sistemului tampon se găsesc în cantități egale, pH-ul soluției este egal cu pK-ul caracteristic sistemului tampon acid carbonic - bicarbonat (adică 6,1). La adăugarea în sistem a unei substanțe bazice, o parte din CO_2 dizolvat se transformă în HCO_3^-, ceea ce conduce la creșterea raportului dintre HCO_3^- și CO_2 și la creșterea pH-ului, după cum reiese în mod evident din ecuația Henderson-Hasselbalch. Atunci când se adaugă o substanță acidă, aceasta este tamponată de HCO_3^-, cu formarea de CO_2 dizolvat, urmată de scăderea raportului dintre HCO_3^- și CO_2 și a valorii pH-ului lichidului extracelular.

Capacitatea sistemului tampon este determinată de cantitatea componentelor sistemului și de raportul concentrațiilor acestora. Din analiza curbei de titrare din **Figura 31-1** se desprind câteva concluzii. În primul rând, atunci când fiecare dintre componente (HCO_3^- și CO_2) reprezintă 50% din concentrația totală a sistemului tampon, pH-ul sistemului este egal cu pK. În al doilea rând, eficacitatea sistemului tampon este maximă în porțiunea centrală a curbei, care corespunde unor valori ale pH-ului apropiate de pK-ul sistemului. Aceasta înseamnă că variația pH-ului consecutivă adăugării la sistemul tampon a unei cantități oarecare de substanță acidă sau bazică este minimă atunci când valoarea

pH-ului sistemului este apropiată de valoarea pK. Eficiența sistemului tampon rămâne rezonabilă la variații de 1 unitate de pH în jurul valorii pK, ceea ce în cazul sistemului tampon acid carbonic - bicarbonat înseamnă un interval cuprins între 5,1 și 7,1. Dincolo de aceste limite, capacitatea de tamponare scade rapid. Iar când întreaga cantitate de CO_2 a fost transformată în HCO_3^-, sau când întreaga cantitate de HCO_3^- a fost transformată în CO_2, capacitatea de tamponare a sistemului devine nulă.

Concentrația absolută a componentelor sistemului tampon reprezintă de asemenea un factor important care influențează capacitatea de tamponare a unui sistem tampon. Când concentrațiile acestor componente sunt reduse, se produc variații considerabile ale pH-ului la adăugarea în soluție a unor cantități mici de substanțe acide sau bazice.

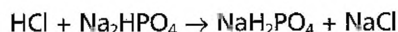
Sistemul tampon acid carbonic - bicarbonat este cel mai important sistem tampon din spațiul extracelular. Din curba de titrare ilustrată în **Figura 31-1** nu reiese că sistemul tampon acid carbonic - bicarbonat este puternic, din două motive: în primul rând, pH-ul lichidului extracelular este de aproximativ 7,4 în timp ce pK-ul corespunzător sistemului tampon acid carbonic - bicarbonat este de 6,1. Aceasta înseamnă că acest sistem tampon conține în condiții fiziologice de 20 de ori mai mult HCO_3^- decât CO_2. Din acest motiv, sistemul funcționează în zona curbei căreia îi corespunde o pantă redusă, astfel încât capacitatea de tamponare este scăzută. În al doilea rând, concentrațiile celor două elemente ale sistemului, CO_2 și HCO_3^- nu sunt ridicate.

În pofida acestor caracteristici, sistemul tampon acid carbonic - bicarbonat este cel mai puternic sistem tampon din spațiul extracelular. Acest paradox aparent este determinat în principal de faptul că cele două elemente ale sistemului tampon, HCO_3^- și CO_2, sunt reglate de rinichi și respectiv de plămâni, după cum se va vedea ulterior. Ca urmare, pH-ul lichidului extracelular poate fi reglat cu precizie prin controlul ratei relative de eliminare sau retenție renală de HCO_3^- și prin rata eliminării pulmonare de CO_2.

SISTEMUL TAMPON AL FOSFAȚILOR

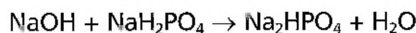
Cu toate că sistemul tampon al fosfaților nu este un sistem tampon extracelular important, acesta joacă un rol major în tamponarea lichidului tubular renal și a lichidului intracelular.

Elementele principale ale sistemului tampon al fosfaților sunt $H_2PO_4^-$ și HPO_4^{2-}. Atunci când un acid tare, precum HCl, este adăugat la un amestec format din aceste două substanțe, ionii de hidrogen sunt acceptați de HPO_4^{2-}, care este transformat astfel în $H_2PO_4^-$.


$$HCl + Na_2HPO_4 \rightarrow NaH_2PO_4 + NaCl$$

În urma acestei reacții, acidul tare (HCl) este înlocuit cu un acid slab (NaH_2PO_4), astfel încât scăderea pH-ului este minimă.

Atunci când la sistemul tampon este adăugată o bază tare, precum NaOH, componenta OH^- este tamponată de $H_2PO_4^-$, cu formarea unor cantități suplimentare de HPO_4^{2-} și H_2O.


$$NaOH + NaH_2PO_4 \rightarrow Na_2HPO_4 + H_2O$$

În acest caz, o bază tare (NaOH) este înlocuită cu o bază slabă (NaH_2PO_4), astfel încât creșterea pH-ului este minimă.

Valoarea pK asociat sistemului tampon al fosfaților este de 6,8 fiind apropiată de valoarea normală a pH-ului, care este 7,4; aceasta permite sistemului să funcționeze aproape de capacitatea maximă de tamponare. Concentrația extracelulară a sistemului fosfaților este însă mică, reprezentând numai aproximativ 8% din concentrația sistemului tampon acid carbonic - bicarbonat. Ca urmare, capacitatea extracelulară totală de tamponare a sistemului fosfaților este mult mai mică decât cea a sistemului acid carbonic - bicarbonat.

Spre deosebire de rolul nesemnificativ pe care îl deține în spațiul extracelular, *sistemul tampon al fosfaților este deosebit de important la nivelul lichidului tubular renal*, din două motive: (1) la nivel tubular concentrația fosfatului crește foarte mult, astfel încât capacitatea de tamponare a acestui sistem crește corespunzător și (2) pH-ul lichidului tubular este în mod normal mult mai mic decât pH-ul lichidului extracelular, astfel încât sistemul tampon al fosfaților funcționează în apropierea valorii pK (6,8).

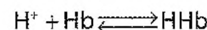
Sistemul tampon al fosfaților deține un rol important și în lichidul intracelular, deoarece concentrația ionilor fosfat la acest nivel este de câteva ori mai mare decât concentrația din lichidul extracelular. De asemenea, valoarea pH-ului lichidului intracelular este mai mică decât cea a pH-ului lichidului extracelular, fiind astfel mai apropiată de valoarea pK a sistemului tampon al fosfaților.

PROTEINELE REPREZINTĂ UN SISTEM TAMPON INTRACELULAR IMPORTANT

Proteinele sunt printre cele mai importante substanțe tampon din organism, fiind prezente în concentrație ridicată în special în spațiul intracelular.

Cu toate că pH-ul intracelular este ușor mai mic decât pH-ul lichidului extracelular, variațiile acestuia sunt aproximativ proporționale cu variațiile pH-ului extracelular. Există un grad redus de difuziune a H^+ și HCO_3^- prin membranele celulelor, însă acești ioni necesită câteva ore pentru echilibrarea concentrațiilor între compartimentele intracelular și extracelular, cu excepția eritrocitelor. În schimb, CO_2 difuzează rapid prin toate membranele celulare. *Difuziunea elementelor sistemului tampon acid carbonic - bicarbonat induce variația pH-ului lichidului intracelular atunci când pH-ul extracelular se modifică.* Ca urmare, sistemele tampon intracelulare contribuie la prevenirea variațiilor pH-ului extracelular, însă este necesar un interval de câteva ore până când eficiența acestora devine maximă.

Hemoglobina (Hb) eritrocitară este o substanță tampon importantă, datorită următoarei reacții:


$$H^+ + Hb \rightleftharpoons HHb$$

Aproximativ 60-70% din totalitatea substanțelor chimice cu rol de tampon acido-bazic se află localizată în celule, iar aceste substanțe sunt reprezentate în cea mai mare parte de proteine. Însă, cu excepția eritrocitelor, difuziunea lentă a H^+ și HCO_3^- prin membranele celulare întârzie cu câteva ore dezvoltarea

efectului maxim al proteinelor de corectare a tulburărilor acido-bazice.

Pe lângă concentrațiile intracelulare ridicate de proteine, un alt factor care contribuie la capacitatea de tamponare a acestor substanțe este faptul că valorile pK ale multor proteine sunt apropiate de pH-ul intracelular.

Principiul izohidriei: toate substanțele tampon dintr-o soluție se află în echilibru cu aceeași concentrație a H^+

S-a discutat despre sistemele tampon ca și cum acestea ar funcționa individual. Acestea acționează însă împreună, deoarece H^+ este elementul comun al reacțiilor tuturor sistemelor. Ca urmare, atunci când se produce o modificare a concentrației extracelulare a H^+, punctele de echilibru ale tuturor sistemelor tampon se modifică simultan. Acest fenomen este denumit *principiul izohidriei* și este ilustrat prin formula următoare:

$$H^+ = K_1 \times \frac{HA_1}{A_1} = K_2 \times \frac{HA_2}{A_2} = K_3 \times \frac{HA_3}{A_3}$$

În această ecuație, K_1, K_2, K_3 reprezintă constantele de disociere ale celor trei acizi – HA_1, HA_2 și respectiv HA_3, iar A_1, A_2, A_3 reprezintă concentrațiile ionilor negativi liberi care formează componentele bazice ale celor trei sisteme tampon.

Din acest principiu reiese că orice factor care modifică echilibrul unuia dintre sistemele tampon induce de asemenea modificări ale tuturor celorlalte sisteme, deoarece aceste sisteme se tamponează reciproc prin transferul reciproc de ioni H^+.

REGLAREA RESPIRATORIE A ECHILIBRULUI ACIDO-BAZIC

A doua linie de apărare împotriva tulburărilor acido-bazice este reprezentată de controlul concentrației extracelulare a CO_2 exercitat de către plămâni. Amplificarea ventilației conduce la creșterea eliminării de CO_2 din lichidul extracelular, efect urmat, prin acțiune de masă, de scăderea concentrației H^+. În mod contrar, diminuarea ventilației determină creșterea concentrației CO_2, urmată de creșterea concentrației extracelulare a H^+.

ELIMINAREA CO_2 LA NIVEL PULMONAR ECHILIBREAZĂ FORMAREA CO_2 ÎN URMA DESFĂȘURĂRII PROCESELOR METABOLICE ÎN ORGANISM

În organism CO_2 se formează continuu în urma desfășurării proceselor metabolice. După formare, CO_2 difuzează din celule în lichidul interstițial și în sânge, este transportat pe cale circulatorie la plămâni, unde difuzează în alveole și apoi este eliminat în atmosferă prin procesul de ventilație pulmonară. În mod normal, în lichidul extracelular este dizolvată o cantitate de aproximativ 1,2 mol/l, care corespunde unei presiuni a CO_2 (P_{CO2}) de 40 mmHg.

În cazul creșterii ratei metabolice de formare a CO_2 se produce de asemenea creșterea P_{CO2} din lichidul extracelular. În mod contrar, scăderea ratei de producție a CO_2 determină scăderea P_{CO2}. Dacă ventilația pulmonară crește, CO_2 este eliminat la nivelul plămânilor, iar P_{CO2} în lichidul extracelular scade. Ca urmare, variațiile ventilației pulmonare sau ale ratei de formare a CO_2 la nivel tisular induc modificările presiunii extracelulare a CO_2 (P_{CO2}).

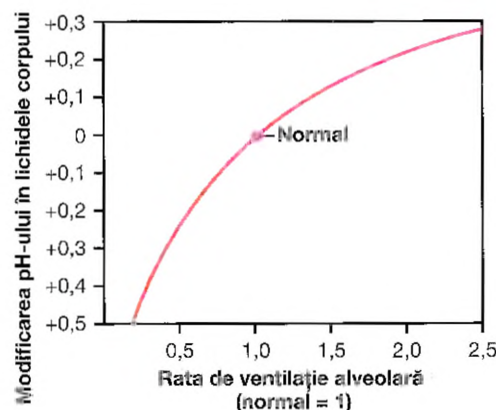


Figura 31-2. Variația pH-ului lichidului extracelular, determinată de creșterea sau scăderea ratei de ventilație alveolară, care este exprimată în funcție de valoarea normală.

CREȘTEREA RATEI VENTILAȚIEI ALVEOLARE DETERMINĂ SCĂDEREA CONCENTRAȚIEI EXTRACELULARE A H^+ ȘI CREȘTEREA PH-ULUI

Dacă producția metabolică de CO_2 rămâne constantă, singurul factor care influențează P_{CO2} în lichidul extracelular este rata ventilației alveolare. Cu cât aceasta este mai mare, cu atât P_{CO2} este mai mică. După cum s-a discutat anterior, atunci când concentrația CO_2 crește, se înregistrează și creșterea concentrațiilor H_2CO_3 și H^+, astfel încât pH-ul lichidului extracelular scade.

În **Figura 31-2** sunt prezentate variațiile aproximative ale pH-ului sangvin determinate de creșterea sau scăderea ratei ventilației alveolare. Se observă că atunci când ventilația alveolară crește până la o valoare aproximativ dublă față de normal, pH-ul lichidului extracelular crește cu aproximativ 0,23. Dacă valoarea pH-ului este 7,4 atunci când ventilația alveolară este normală, dublarea ratei ventilației induce creșterea pH-ului până la valoarea de aproximativ 7,63. În mod contrar, scăderea ratei ventilației alveolare la un sfert față de normal determină scăderea pH-ului cu 0,45. Așadar, în acest caz valoarea aproximativă a pH-ului este de 6,95. Deoarece rata ventilației alveolare poate varia marcat, de la 0 până la valori de 15 ori mai mari față de normal, este ușor de înțeles cât de mult poate fi modificat pH-ul prin acțiunea sistemului respirator.

CREȘTEREA CONCENTRAȚIEI H^+ STIMULEAZĂ VENTILAȚIA ALVEOLARĂ

În timp ce rata ventilației alveolare influențează concentrația H^+ prin modificarea valorii P_{CO2}, în organism se produce și acțiunea reciprocă, prin care concentrația H^+ influențează rata ventilației alveolare. Astfel, în **Figura 31-3** se observă că rata ventilației alveolare crește de patru-cinci ori ca răspuns la scăderea pH-ului

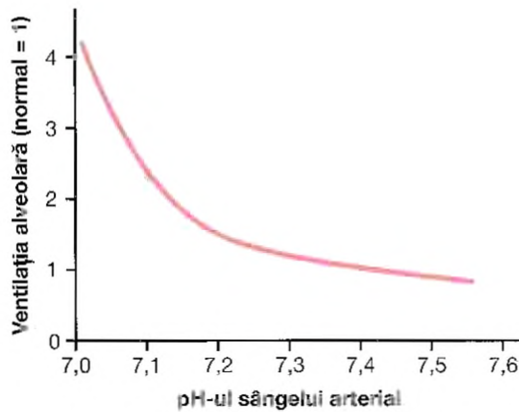
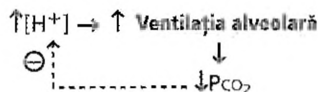


Figura 31-3. Efectul pH-ului sangvin asupra ratei ventilației alveolare.

de la valoarea normală de 7,4 la valoarea de 7,0, care corespunde unei acidități puternice. În mod contrar, atunci când valoarea pH-ului plasmatic crește peste 7,4, se produce diminuarea ratei ventilației. Modificarea ratei ventilației care corespunde unei unități de pH este mult mai mare la valori reduse ale pH-ului (care corespund unei concentrații ridicate a H^+), în comparație cu nivelurile crescute ale pH-ului. Aceasta se datorează faptului că pe măsură ce rata ventilației alveolare se reduce, secundar creșterii pH-ului (scăderii concentrației H^+), cantitatea de oxigen din sânge se reduce, iar presiunea parțială a oxigenului (P_{O2}) scade corespunzător, ceea ce stimulează rata ventilației. Ca urmare, compensarea respiratorie a unei creșteri a pH-ului nu este nici pe departe atât de eficientă precum cea realizată ca răspuns la scăderea marcată a pH-ului.

Concentrația H^+ este controlată prin mecanism de feedback de către sistemul respirator. Deoarece creșterea concentrației H^+ stimulează respirația, iar amplificarea ventilației alveolare este urmată de scăderea concentrației H^+, sistemul respirator acționează prin mecanism de feedback negativ asupra concentrației H^+.



Astfel, atunci când concentrația H^+ crește peste valoarea normală, sistemul respirator este stimulat, iar rata ventilației alveolare crește. Aceasta induce scăderea P_{CO2} în lichidul extracelular și scăderea concentrației H^+ către valoarea normală. În mod contrar, când concentrația H^+ scade sub nivelul normal, activitatea centrului respirator se reduce, rata ventilației alveolare scade, iar concentrația H^+ crește spre valoarea normală.

Eficiența controlului respirator al concentrației H^+. Atunci când modificarea pH-ului este cauzată de o tulburare produsă în afara sistemului respirator, controlul respirator nu poate readuce concentrația H^+ complet la normal. De obicei, mecanismul respirator pentru controlul concentrației H^+ are o eficiență de 50 până la 75%, care corespunde unei *intensificări a activității buclei de feedback* cu un factor cuprins între 1 și 3. Cu alte cuvinte, atunci când pH-ul scade brusc prin introducerea unei substanțe acide în lichidul extracelular, iar valoarea pH-ului scade de la 7,4 la 7,0, sistemul respirator poate readuce pH-ul la o valoare cuprinsă între 7,2 și 7,3. Acest efect se instalează într-un interval de 3 până la 12 minute.

Capacitatea de tamponare a sistemului respirator. *Reglarea respiratorie a echilibrului acido-bazic reprezintă un mecanism tampon de tip fiziologic*, deoarece se realizează rapid și previne variațiile marcate ale concentrației H^+ până în momentul în care sistemul renal, cu acțiune mai lentă, reușește să restabilească echilibrul. Capacitatea generală de tamponare a sistemului respirator este de 1-2 ori mai mare decât capacitatea combinată a tuturor sistemelor tampon chimice din spațiul extracelular. Așadar, prin acest mecanism poate fi tamponată în mod normal o cantitate de 1-2 ori mai mare de acizi sau baze decât prin acțiunea sistemelor tampon chimice.

Afectarea funcționării pulmonare conduce la dezvoltarea acidozei respiratorii. S-a discutat deja despre rolul funcționării *normale* a mecanismului respirator în tamponarea variațiilor concentrației H^+. *Dereglările funcției respiratorii* pot determina de asemenea variații ale concentrației H^+. De exemplu, afectarea funcției pulmonare cauzată de un emfizem sever determină scăderea capacității plămânilor de a elimina CO_2; aceasta conduce la acumularea de CO_2 în lichidul extracelular și astfel la tendința de dezvoltare a *acidozei respiratorii*. Este afectată și capacitatea de a răspunde la acidoza metabolică, deoarece este împiedicată scăderea compensatorie a P_{CO2} care s-ar produce în mod normal, prin intensificarea ventilației. În aceste circumstanțe, rinichii reprezintă unicul mecanism fiziologic care poate restabili valoarea normală a pH-ului după tamponarea inițială realizată de sistemele chimice din lichidul extracelular.

CONTROLUL RENAL AL ECHILIBRULUI ACIDO-BAZIC

Rinichii controlează echilibrul acido-bazic prin excreția unei urini acide sau bazice. Excreția unei urini acide determină scăderea acidității lichidului extracelular, în timp ce excreția unei urini bazice conduce la scăderea cantității extracelulare de echivalenți bazici.

Mecanismul general prin care rinichii excretă urină acidă sau bazică este următorul: în tubulii renali sunt filtrate în mod continuu cantități mari de HCO_3^-, care dacă ar fi excretate în urină ar determina scăderea alcalinității sangvine. De asemenea, în lumenul tubular sunt secretate de către celulele epiteliale tubulare cantități mari de H^+, ceea ce înseamnă scăderea acidității sangvine. Dacă secreția de H^+ depășește filtrarea HCO_3^-, se înregistrează o pierdere netă de acid din lichidul extracelular. În schimb, dacă este filtrată o cantitate de HCO_3^- mai mare decât cantitatea secretată de H^+, se produce pierderea netă de echivalenți bazici.

Organismul produce zilnic aproximativ 80 mEq de acizi non-volatili, în principal prin catabolismul proteinelor. Acești acizi sunt denumiți *non-volatili* deoarece nu reprezintă H_2CO_3 și în consecință nu pot fi excretați la nivel pulmonar. Mecanismul

principal de eliminare a acestor acizi din organism este reprezentat de excreția renală. Rinichii trebuie să prevină și pierderile urinare de bicarbonat, această sarcină fiind mai importantă din punct de vedere cantitativ decât excreția acizilor non-volatili. Rinichii filtrează zilnic o cantitate de aproximativ 4320 mEq de HCO_3^- (180 l/zi x 24 mEq/l); în condiții normale, această cantitate este reabsorbită aproape în întregime din tubulii renali, astfel încât principalul sistem tampon din lichidul extracelular este conservat.

După cum se va vedea ulterior, atât reabsorbția de HCO_3^- cât și excreția de H^+ se realizează prin secreția tubulară de H^+. Deoarece înainte de a fi absorbită, o moleculă de HCO_3^- trebuie să reacționeze cu H^+ pentru a forma H_2CO_3, în fiecare zi trebuie secretați 4320 mEq de H^+ numai pentru reabsorbția HCO_3^- filtrat. Trebuie de asemenea secretată o cantitate suplimentară de 80 mEq de H^+, care reprezintă eliminarea acizilor non-volatili produși zilnic, ajungându-se așadar la secreția tubulară zilnică a unei cantități totale de 4400 mEq de H^+.

Atunci când concentrația extracelulară a H^+ este redusă (alcaloză), rinichii nu pot reabsorbi întreaga cantitate de HCO_3^- filtrată și secretă o cantitate mai redusă de H^+, astfel încât se produce creșterea excreției de HCO_3^-. Deoarece în mod normal HCO_3^- tamponează H^+ în lichidul extracelular, pierderea de HCO_3^- este similară cu adăugarea de H^+. Ca urmare, în alcaloză, eliminarea HCO_3^- determină creșterea concentrației extracelulare a H^+ către valoarea normală.

Când există acidoză, rinichii secretă H^+ și nu se produce excreția urinară de HCO_3^-, ci reabsorbția întregii cantități de HCO_3^- filtrate și sinteza unor cantități suplimentare de HCO_3^- care ajung în lichidul extracelular. Aceste procese determină scăderea spre normal a concentrației extracelulare a H^+.

Așadar, rinichii reglează concentrația extracelulară a H^+ prin trei mecanisme principale: (1) secreția de H^+, (2) reabsorbția HCO_3^- filtrat și (3) producția unor cantități suplimentare de HCO_3^-. Toate aceste procese se realizează prin același mecanism fundamental, după cum se va vedea în următoarele secțiuni.

SECREȚIA H^+ ȘI REABSORBȚIA HCO_3^- LA NIVELUL TUBULILOR RENALI

Secreția ionilor de hidrogen și reabsorbția HCO_3^- se realizează la nivelul tuturor segmentelor tubulare, cu excepția segmentelor subțiri ale brațelor descendente și ascendente ale anselor Henle. În **Figura 31-4** este prezentat un rezumat al reabsorbției tubulare a HCO_3^-. Trebuie reținut că pentru fiecare HCO_3^- reabsorbit este necesară secreția unui H^+.

Aproximativ 80-90% din reabsorbția HCO_3^- (și din secreția H^+) se realizează la nivelul tubulului proximal, astfel încât în tubulii distali și ductele colectoare ajunge numai o cantitate redusă de HCO_3^-. Reabsorbția HCO_3^- se realizează în proporție de 10% la nivelul segmentului gros al brațului ascendent al ansei Henle, iar restul reabsorbției are loc în tubulul distal și în ductul colector. După cum s-a discutat anterior, mecanismul prin care HCO_3^- este reabsorbit implică și secreția tubulară de H^+, însă această sarcină este îndeplinită în mod diferit de către diferitele segmente tubulare.

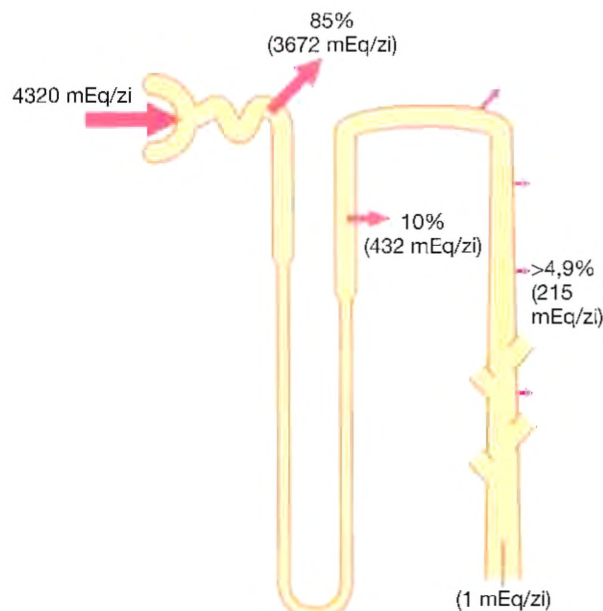


Figura 31-4. Reabsorbția bicarbonatului la nivelul diferitelor segmente ale nefronului. Sunt ilustrate procentajele din cantitatea filtrată de HCO_3^- care corespund reabsorbției la nivelul fiecărui segment tubular, precum și numărul de miliechivalenți reabsorbiți zilnic în condiții normale.

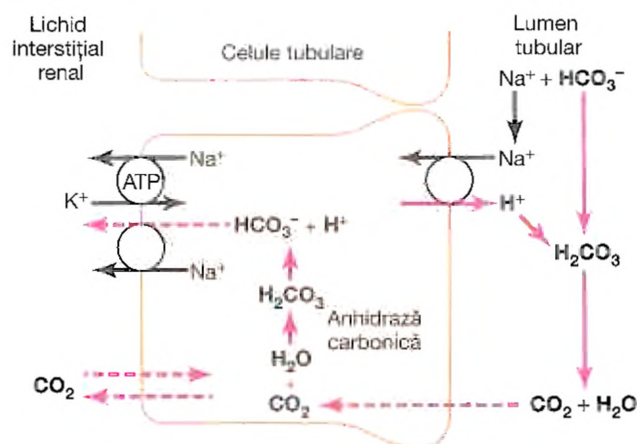


Figura 31-5. Mecanismele celulare pentru (1) secreția activă a H^+ în tubulii renali; (2) reabsorbția tubulară a HCO_3^- prin combinarea acestora cu H^+ pentru a forma acid carbonic, care apoi disociază formând dioxid de carbon și apă; și (3) reabsorbția ionilor de sodiu la schimb cu secreția H^+. Acest tipar de secreție a H^+ este întâlnit la nivelul tubulului proximal, segmentului gros al brațului ascendent al ansei Henle și primei părți a tubulului distal.

IONII DE HIDROGEN SUNT SECRETAȚI PRIN TRANSPORT ACTIV SECUNDAR ÎN PORȚIUNILE INIȚIALE ALE SEGMENTELOR TUBULARE

Celulele epiteliale ale tubulului proximal, ale segmentului gros al brațului ascendent al ansei Henle și ale primei părți a tubulului distal secretă H^+ în lichidul tubular prin mecanismul de contra-transport sodiu-hidrogen, după cum este ilustrat în **Figura 31-5**. Secreția activă secundară a H^+ este cuplată cu transportul

intracelular de Na^+ la nivelul membranei luminale prin intermediul *proteinei de schimb sodiu-hidrogen*, iar energia necesară secreției de H^+ împotriva unui gradient de concentrație este obținută din gradientul de Na^+ care determină deplasarea intracelulară a acestuia. Gradientul de sodiu este stabilit prin acțiunea pompei sodiu-potasiu adenozin-trifosfataza (ATP-aza), localizată la nivelul membranei bazo-laterale. Aproximativ 95% din bicarbonat este reabsorbit în acest fel, fiind necesară secreția tubulară zilnică a unei cantități de aproximativ 4000 mEq de H^+. Acest mecanism nu conduce însă la creșterea marcată a acidității lichidului tubular, decât la nivelul tubulilor colectori și ductelor colectoare.

În **Figura 31-5** este prezentat modul în care secreția H^+ conduce la reabsorbția HCO_3^-. Procesul de secreție este inițiat atunci când CO_2 difuzează în celulele tubulare sau când este generat la acest nivel prin metabolism celular. Sub influența enzimei *anhidraza carbonică*, CO_2 se combină cu H_2O și formează H_2CO_3, care disociază în HCO_3^- și H^+. Ionii de hidrogen sunt secretați din celulă în lumenul tubular prin mecanismul de contra-transport sodiu-hidrogen. Astfel, când un ion de Na^+ se deplasează din lumenul tubular în spațiul intracelular, acesta se atașează inițial de o proteină de transport prezentă în membrana luminală; simultan, un ion H^+ din interiorul celulei se leagă de aceeași proteină de transport. Ionul Na^+ este transportat în celulă în sensul unui gradient de concentrație stabilit de pompa sodiu-potasiu ATP-aza, care este localizată la nivelul membranei bazo-laterale. Gradientul de concentrație al Na^+ asigură energia necesară pentru deplasarea H^+ în direcție opusă, din interiorul celulei în lumenul tubular.

HCO_3^- generat în celulă (prin disocierea H^+ de H_2CO_3) difuzează apoi în sensul gradientului de concentrație prin membrana bazo-laterală, ajungând în lichidul interstițial renal și apoi în capilarele peritubulare. Rezultatul net constă în faptul că pentru fiecare H^+ secretat în lumenul tubular, o moleculă de HCO_3^- pătrunde în circulația sangvină.

IONII BICARBONAT DIN FILTRATUL TUBULAR SUNT REABSORBIȚI PRIN INTERACȚIUNEA LOR LA NIVEL TUBULAR CU IONII DE HIDROGEN

Membranele luminale ale celulelor tubulare renale nu sunt permeabile pentru ionii bicarbonat; ca urmare, HCO_3^- din filtratul glomerular nu pot fi reabsorbiți în mod direct. În schimb, aceștia sunt reabsorbiți printr-un proces special în cadrul căruia HCO_3^- se combină inițial cu H^+ pentru a forma H_2CO_3, care în final disociază cu generarea CO_2 și H_2O, după cum se observă în **Figura 31-5**.

Procesul de reabsorbție a HCO_3^- este inițiat de o reacție care se desfășoară în lumenul tubular, între HCO_3^- filtrat și H^+ secretat de celulele tubulare. H_2CO_3 format disociază apoi în CO_2 și H_2O. CO_2 poate difuza ușor prin membrana tubulară; de aceea, acesta difuzează instantaneu în celulele tubulare, în interiorul cărora se recombină cu H_2O sub influența anhidrazei carbonice, cu generarea unei molecule noi de H_2CO_3. Aceasta disociază cu formarea de HCO_3^- și H^+; HCO_3^- difuzează apoi în lichidul interstițial prin membrana bazo-laterală și în final ajunge în capilarele peritubulare. Transportul HCO_3^- prin membrana bazo-laterală este facilitat de două mecanisme: (1) cotransportul Na-HCO_3^- în tubulii proximali și (2) schimbul Cl^--HCO_3^- în segmentele distale ale tubulilor proximali, segmentele groase ale brațelor ascendente ale anselor Henle și în tubulii și ductele colectoare.

Așadar, de fiecare dată când în celulele epiteliale tubulare este generat un ion H^+, se formează și un ion HCO_3^-, care în final ajunge înapoi în circulația sangvină. Efectul net al acestor reacții este reprezentat de „reabsorbția" din tubulii renali a HCO_3^-, cu toate că HCO_3^- care ajunge în lichidul extracelular nu este același cu cel filtrat la nivel tubular. Reabsorbția HCO_3^- filtrat nu conduce la excreția netă de H^+ deoarece H^+ secretați se combină cu HCO_3^- filtrat, astfel încât aceștia nu sunt eliminați din organism.

La nivel tubular, HCO_3^- și H^+ se „titrează" reciproc. În condiții normale, rata secreției tubulare de H^+ este de aproximativ 4400 mEq/zi, iar rata filtrării glomerulare a HCO_3^- este de aproximativ 4320 mEq/zi. Astfel, aceste două cantități sunt aproape egale, iar cele două tipuri de ioni se combină pentru a forma CO_2 și H_2O. Ca urmare, se afirmă că la nivelul tubulilor renali HCO_3^- și H^+ se „titrează" reciproc.

Procesul de titrare nu este foarte exact, deoarece de obicei la nivel tubular există un exces ușor de H^+, care trebuie excretat în urină. Această cantitate suplimentară (aproximativ 80 mEq/zi) reprezintă eliminarea din organism a acizilor non-volatili generați de procesele metabolice. După cum se va vedea ulterior, cea mai mare parte a acestei cantități de H^+ nu este secretată sub formă de ioni liberi de hidrogen, ci în combinație cu alte substanțe tampon prezente în urină, în special cu ionii fosfat și cu amoniacul.

Atunci când în urină există mai mult HCO_3^- decât H^+, situație întâlnită în alcaloza metabolică, excesul de HCO_3^- nu poate fi reabsorbit; ca urmare, acesta rămâne în tubuli și în final este excretat în urină, efect care contribuie la corectarea alcalozei metabolice.

În caz de acidoză, în lichidul tubular există un exces relativ de H^+ față de HCO_3^-, care conduce la reabsorbția completă a HCO_3^-; excesul de H^+ este eliminat în urină. Cantitatea suplimentară de H^+ este tamponată de fosfat și amoniac, iar în final este excretată sub formă de săruri. Așadar, mecanismul fundamental prin care rinichii corectează acidoza sau alcaloza este reprezentat de titrarea reciprocă incompletă a H^+ și HCO_3^-, astfel încât surplusul unuia dintre aceste două tipuri de ioni ajunge în urină și este eliminat din lichidul extracelular.

SECREȚIA ACTIVĂ PRIMARĂ A H^+ LA NIVELUL CELULELOR INTERCALATE LOCALIZATE ÎN ULTIMA PORȚIUNE A TUBULILOR DISTALI ȘI ÎN TUBULII COLECTORI

Epiteliul tubular secretă H^+ prin *transport primar activ*, începând cu ultima porțiune a tubulilor distali și continuând în restul sistemului tubular. Caracteristicile acestui sistem de transport sunt diferite de cele ale sistemului discutat în cazul tubulului proximal, ansei Henle și primei porțiuni a tubulului distal.

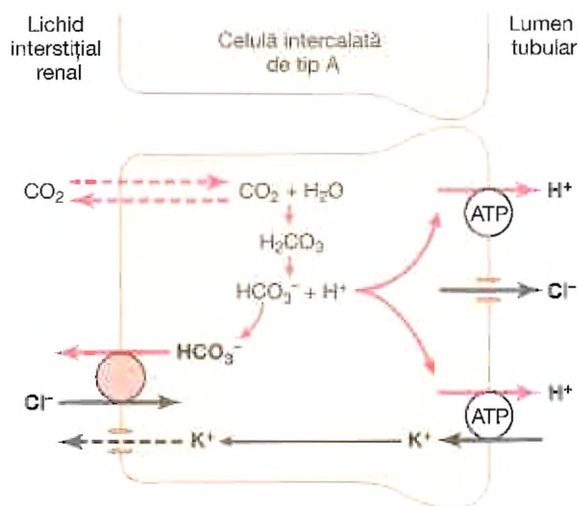


Figura 31-6. Secreția activă a H^+ prin membrana luminală a celulelor epiteliale intercalate de tip A, prezente la nivelul ultimei porțiuni a tubulilor distali și al tubulilor colectori. Celulele intercalate de tip A prezintă o hidrogen ATP-ază și o hidrogen-potasiu ATP-ază la nivelul membranei luminale, prin intermediul cărora se realizează secreția ionilor de hidrogen și reabsorbția ionilor de bicarbonat și potasiu în acidoză. Se observă că pentru fiecare H^+ secretat este reabsorbit un HCO_3^-, iar împreună cu fiecare H^+ este secretat pasiv un ion de clor.

Mecanismul secreției H^+ prin transport activ primar a fost discutat în Capitolul 28 și este ilustrat în **Figura 31-6**. Acesta se realizează la nivelul membranei luminale a celulelor tubulare, H^+ fiind transportat în mod direct de proteine specifice, o *ATP-ază transportoare de hidrogen* și o *ATP-ază transportoare hidrogen-potasiu*. Energia necesară pentru pomparea H^+ este obținută din scindarea ATP cu formarea de adenozin difosfat.

Secreția activă primară a H^+ se realizează la nivelul unui tip special de celule, denumite *celule intercalate de tip A*, prezente în ultima porțiune a tubulilor distali și în tubulii colectori. Secreția ionilor de hidrogen de către aceste celule se realizează în două etape: (1) CO_2 dizolvat din spațiul intracelular se combină cu H_2O și formează H_2CO_3 și (2) H_2CO_3 disociază apoi în HCO_3^-, care este reabsorbit în circulație, și H^+, care este secretat în lumenul tubular de către hidrogen ATP-ază și hidrogen-potasiu ATP-aza. Pentru fiecare H^+ secretat este reabsorbită o moleculă de HCO_3^-, situație similară cu cea întâlnită la nivelul tubulilor proximali. Diferența principală constă în faptul că H^+ este transportat prin membrana luminală de către o pompă activă de hidrogen și nu prin mecanismul de contra-transport întâlnit la nivelul segmentelor proximale ale nefronului.

Cu toate că secreția de H^+ realizată la nivelul ultimei părți a tubulilor distali și al tubulilor colectori reprezintă numai aproximativ 5% din cantitatea totală secretată de H^+, acest mecanism este important pentru acidifierea maximală a urinei. La nivelul tubulilor proximali, cu toate că în lumenul tubular sunt secretate cantități *mari* de H^+, concentrația H^+ poate fi crescută numai de trei-patru ori, iar pH-ul lichidului tubular poate scădea numai până în jurul valorii de 6,7. Însă la nivelul tubulilor colectori concentrația H^+ poate fi crescută de până la 900 de ori. Acest grad de concentrare conduce la scăderea pH-ului lichidului tubular în jurul valorii de 4,5, valoare care reprezintă limita inferioară a pH-ului urinar ce poate fi atinsă atunci când rinichii funcționează normal.

COMBINAREA ÎN LUMENUL TUBULAR A SURPLUSULUI DE H^+ CU IONI FOSFAT ȘI CU AMONIAC – UN MECANISM PENTRU GENERAREA UNOR CANTITĂȚI SUPLIMENTARE DE HCO_3^-

Atunci când secreția de H^+ depășește cantitatea de HCO_3^- filtrată în lichidul tubular, numai o mică parte din surplusul de H^+ poate fi excretată sub forma ionilor de hidrogen (H^+). Această limitare este determinată de faptul că valoarea minimă a pH-ului urinar este de aproximativ 4,5, iar aceasta corespunde unei concentrații a H^+ de $10^{-4,5}$ mEq/l, sau 0,03 mEq/l. Astfel, într-un litru de urină poate fi excretată o cantitate maximă de numai 0,03 mEq de ioni liberi de hidrogen. Dacă toți ionii de hidrogen ar rămâne liberi în soluție, pentru excreția unei cantități de 80 mEq acizi non-volatili generate zilnic în organism, ar fi necesară excreția unui volum urinar de aproximativ 2667 litri.

Excreția urinară a unor cantități mari de H^+ (uneori până la 500 mEq/zi) se realizează în principal prin combinarea H^+ cu substanțe tampon prezente în lichidul tubular. Cele mai importante sunt ionii fosfat și amoniacul. Există și alte substanțe cu capacitate redusă de tamponare, precum urații și citrații, însă acestea sunt mai puțin importante.

Atunci când H^+ din lichidul tubular este titrat cu HCO_3^-, are loc reabsorbția unei molecule de HCO_3^- pentru fiecare H^+ secretat, după cum s-a discutat anterior. Însă atunci când în urină există exces de H^+, aceștia se combină cu substanțe tampon diferite de HCO_3^-, ceea ce generează o cantitate suplimentară de HCO_3^- care este transportată în circulația sangvină. Așadar, atunci când în lichidul extracelular există surplus de H^+, la nivelul rinichilor nu are loc doar reabsorbția întregii cantități filtrate de HCO_3^-, ci și generarea unor cantități suplimentare de HCO_3^-, ceea ce contribuie la refacerea rezervelor de HCO_3^- ale lichidului extracelular, care sunt scăzute în acidoză. În următoarele două secțiuni sunt abordate mecanismele prin care sistemele tampon reprezentate de ionii fosfat și amoniac contribuie la formarea unor cantități suplimentare de HCO_3^-.

SISTEMUL TAMPON AL FOSFAȚILOR LEAGĂ SURPLUSUL DE H^+ DIN URINĂ ȘI GENEREAZĂ CANTITĂȚI SUPLIMENTARE DE HCO_3^-

Sistemul tampon al fosfaților este alcătuit din HPO_4^{2-} și $H_2PO_4^-$. Concentrația ambelor substanțe în lichidul tubular este ridicată din cauza reabsorbției relativ reduse a acestora, dar și din cauza reabsorbției tubulare crescute a apei. Ca urmare, cu toate că acest sistem tampon nu este important în lichidul extracelular, el acționează mult mai eficient în lichidul tubular.

Un alt factor care determină importanța sistemului tampon al fosfaților în lichidul tubular este reprezentat de faptul că valoarea pK a acestui sistem este de aproximativ 6,8. În condiții normale, urina este ușor acidă, iar valoarea pH-ului urinar este

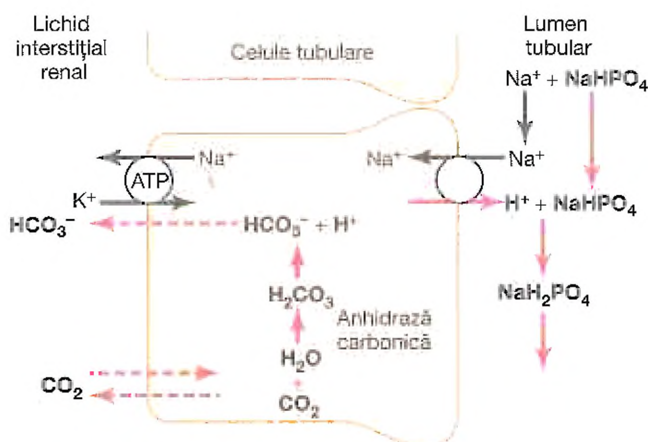


Figura 31-7. Tamponarea ionilor H^+ secretați de către ionii fosfat ($NaHPO_4$) filtrați. Trebuie remarcat că pentru fiecare moleculă de $NaHPO_4$ care reacționează cu un H^+ secretat, o nouă moleculă de HCO_3^- este transportată în circulația sangvină.

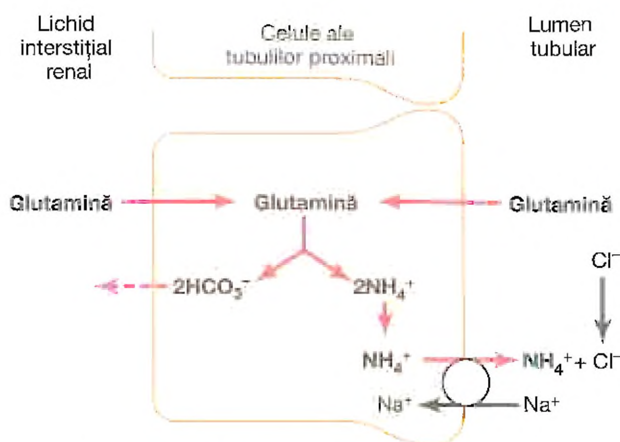


Figura 31-8. Producția și secreția ionilor amoniu (NH_4^+) la nivelul celulelor epiteliale ale tubulilor proximali. Glutamina este metabolizată în celulă, cu generarea de NH_4^+ și bicarbonat. NH_4^+ este secretat în lumenul tubular de către o pompă sodiu-NH_4^+. Pentru fiecare moleculă de glutamină metabolizată sunt generate și secretate două molecule de NH_4^+, iar două molecule de HCO_3^- sunt reabsorbite în sânge.

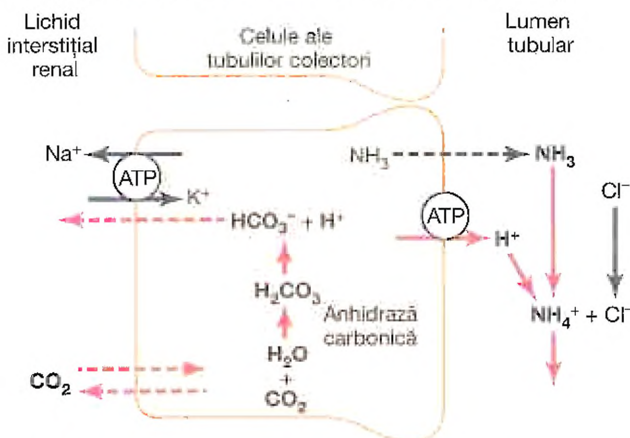


Figura 31-9. Tamponarea de către amoniac (NH_3) a ionilor de hidrogen secretați în tubulii colectori. Amoniacul difuzează în lumenul tubular, unde reacționează cu ionii H^+ secretați pentru a forma NH_4^+, care ulterior este excretat. Pentru fiecare moleculă de NH_4^+ excretată, în celulele tubulare se formează o moleculă nouă de HCO_3^-, care apoi difuzează în circulația sangvină.

apropiată de valoarea pK a sistemului tampon al fosfaților. Ca urmare, în tubulii renali, sistemul tampon al fosfaților funcționează de obicei în apropierea intervalului optim de pH.

În **Figura 31-7** este ilustrată secvența de evenimente prin care H^+ sunt secretați în combinație cu sistemul tampon al fosfaților precum și mecanismul prin care sunt adăugate în circulație cantități suplimentare de HCO_3^-. Procesul de secreție tubulară a H^+ este cel descris anterior. Atât timp cât în lichidul tubular există exces de HCO_3^-, cea mai mare parte a H^+ se combină cu HCO_3^-. Când însă întreaga cantitate de HCO_3^- a fost reabsorbită, surplusul de H^+ se combină cu HPO_4^{2-} și cu alte substanțe tampon. După combinarea H^+ cu HPO_4^{2-} și formarea de $H_2PO_4^-$, aceste molecule pot fi secretate sub formă de sare de sodiu (NaH_2PO_4), transportând și H^+ în exces.

Între aceste evenimente și cele discutate anterior, referitoare la secreția H^+, există o diferență importantă. În acest caz, HCO_3^- generat în celulele tubulare și transportat în capilarele peritubulare reprezintă o creștere netă a HCO_3^- sangvin și nu doar înlocuirea HCO_3^- filtrat. *Ca urmare, de fiecare dată când un ion H^+ secretat în lumenul tubular se combină cu o altă substanță tampon decât HCO_3^-, efectul net este reprezentat de adăugarea unei noi molecule de HCO_3^- în circulația sangvină.* Acest efect ilustrează unul dintre mecanismele prin care rinichii acționează pentru a reface depozitele extracelulare de HCO_3^-.

În condiții normale, o mare parte din ionii fosfat filtrați sunt reabsorbiți și numai o cantitate de 30-40 mEq/zi rămâne disponibilă pentru tamponarea H^+. Ca urmare, în stările de acidoză, o mare parte a surplusului tubular de H^+ este tamponat de amoniac.

EXCREȚIA SURPLUSULUI DE H^+ ȘI GENERAREA UNOR CANTITĂȚI SUPLIMENTARE DE HCO_3^- DE CĂTRE SISTEMUL TAMPON AL AMONIACULUI

Un alt sistem tampon din lichidul tubular, care este chiar mai important din punct de vedere cantitativ decât sistemul tampon al fosfaților, este alcătuit din amoniac (NH_3) și ionul amoniu (NH_4^+). Ionul amoniu este sintetizat din glutamină, care este generată în principal în cadrul metabolismului hepatic al aminoacizilor. Glutamina ajunge la nivelul celulelor epiteliale ale tubulilor proximali, ale segmentului gros al brațului ascendent al ansei Henle și ale tubulilor distali (**Figura 31-8**). Odată pătrunsă în celule, fiecare moleculă de glutamină este metabolizată prin parcurgerea unei serii de reacții în urma cărora rezultă două molecule de NH_4 și două molecule de HCO_3^-. NH_4^+ este secretat în lumenul tubular printr-un mecanism de contra-transport, la schimb cu ionii de sodiu, care sunt reabsorbiți. HCO_3^- este transportat în lichidul interstițial prin membrana bazo-laterală, împreună cu Na^+, iar apoi este preluat de capilarele peritubulare. Astfel, pentru fiecare moleculă de glutamină metabolizată în tubulii proximali, două molecule de NH_4^+ sunt secretate în urină și două molecule de HCO_3^- sunt reabsorbite în circulația sangvină. *Acestea din urmă reprezintă molecule noi de HCO_3^-.*

La nivelul tubulilor colectori, secreția de NH_4^+ în lichidul tubular se produce printr-un mecanism diferit (**Figura 31-9**). Astfel, H^+ sunt secretați în lumenul tubular, unde se combină cu NH_3 pentru a forma NH_4^+, care ulterior este excretat. Ductele colectoare sunt permeabile pentru NH_3, care difuzează astfel cu ușurință în lumenul tubular. Membrana luminală din aceste segmente tubulare este însă mult mai puțin permeabilă pentru NH_4^+; ca urmare, după ce H^+ reacționează cu NH_3 și formează NH_4^+, ionii amoniu sunt reținuți în lumenul tubular și eliminați în urină. *Pentru fiecare moleculă de NH_4^+ excretată, este generată și reabsorbită în sânge o moleculă nouă de HCO_3^-.*

Acidoza cronică determină creșterea excreției de NH_4^+. Una dintre cele mai importante caracteristici ale sistemului tampon renal amoniac - ion amoniu constă în faptul că acest sistem se află sub control fiziologic. Creșterea concentrației extracelulare a H^+ stimulează metabolismul renal al glutaminei și în consecință determină creșterea ratei de sinteză a NH_4^+ și a moleculelor noi de HCO_3^-, care contribuie la tamponarea H^+; scăderea concentrației H^+ are efect opus.

În *condiții normale*, cantitatea de H^+ eliminată prin acțiunea sistemului tampon al amoniacului reprezintă aproximativ 50% din cantitatea de echivalenți acizi excretată, iar totodată contribuie cu aproximativ 50% din cantitatea de HCO_3^- formată de novo la nivel renal. Însă, în *acidoza cronică*, rata excreției de NH_4^+ poate crește până la 500 mEq/zi. *Ca urmare, în acidoza cronică, mecanismul dominant de eliminare din organism a echivalenților acizi este reprezentat de excreția de NH_4^+.* Acesta este și cel mai important mecanism de formare a unor molecule noi de bicarbonat atunci când există acidoză cronică.

CUANTIFICAREA EXCREȚIEI RENALE DE ECHIVALENȚI ACIZI ȘI BAZICI

Pe baza principiilor discutate anterior, se pot cuantifica atât excreția renală netă de echivalenți acizi, cât și adăugarea sau eliminarea netă din circulația sangvină a HCO_3^-.

Cantitatea de bicarbonat excretată se poate calcula înmulțind debitul urinar cu concentrația urinară a HCO_3^-. Această valoare arată cât de rapid se realizează eliminarea renală a HCO_3^- din circulație (efect similar cu adăugarea de H^+ în circulație). În alcaloză, eliminarea de HCO_3^- contribuie la normalizarea valorii pH-ului plasmatic.

Cantitatea de HCO_3^- nou format introdusă în circulație la un moment dat este egală cu cantitatea de H^+ secretată în lumenul tubular și tamponată de alte substanțe decât ionii bicarbonat. După cum s-a discutat anterior, principalele substanțe tampon din urină, în afara bicarbonatului, sunt reprezentate de NH_4^+ și fosfat. Ca urmare, cantitatea de HCO_3^- adăugată în sânge (și cantitatea de H^+ excretată sub formă de NH_4^+) se calculează prin măsurarea excreției urinare de NH_4^+ (care este egală cu debitul urinar înmulțit cu concentrația urinară a NH_4^+).

Restul cantității de ioni de hidrogen care este excretată în urină, fără a fi tamponată de bicarbonat sau de amoniac, se măsoară determinând valoarea unui parametru denumit *aciditate titrabilă*. Cantitatea de acid titrabil din urină se măsoară prin titrarea urinei cu o bază puternică, de exemplu NaOH, până la obținerea unui pH urinar de 7,4, care reprezintă valoarea pH-ului plasmatic normal și a pH-ului filtratului glomerular. Procesul de titrare reprezintă derularea în sens invers a evenimentelor produse în lumenul tubular atunci când lichidul tubular a fost titrat de H^+ secretați. Ca urmare, numărul de miliechivalenți de NaOH necesari pentru readucerea pH-ului urinar la valoarea de 7,4 este egal cu numărul de miliechivalenți de H^+ adăugați în lichidul tubular și care s-au combinat cu fosfații sau cu alte substanțe tampon de natură organică. Când se măsoară aciditatea titrabilă, nu se obțin informații despre H^+ asociați cu NH_4^+, deoarece pK pentru reacția amoniac - ion amoniu este de 9,2, iar titrarea cu NaOH până la un pH de 7,4 nu deplasează H^+ din NH_4^+.

Așadar, *excreția renală netă de echivalenți acizi* poate fi determinată cu ajutorul formulei

$$\text{Excreția acidă netă} = \text{Excreția } NH_4^+ + \text{Aciditatea urinară titrabilă} - \text{Excreția de } HCO_3^-$$

Cantitatea de HCO_3^- se scade deoarece excreția de HCO_3^- are aceeași semnificație cu adăugarea H^+ în circulația sangvină. Pentru menținerea echilibrului acido-bazic, excreția netă de acid trebuie să fie egală cu producția metabolică de acizi non-volatili. În acidoză, excreția netă de echivalenți acizi crește marcat, în special prin creșterea excreției de NH_4^+, astfel încât aciditatea sangvină scade. Excreția netă de echivalenți acizi este egală și cu rata adăugării nete de HCO_3^- în circulația sangvină. *Ca urmare, în acidoză este adăugată o cantitate netă de HCO_3^- în sânge pe măsură ce excreția urinară de NH_4^+ și aciditatea urinară titrabilă cresc.*

În alcaloză, aciditatea titrabilă și excreția de NH_4^+ scad până devin nule, în timp ce excreția de HCO_3^- crește. *Astfel, în alcaloză valoarea secreției acide nete este negativă.* Aceasta înseamnă că se înregistrează o pierdere netă de HCO_3^- din sânge (efect similar cu adăugarea H^+ în circulație), iar la nivel renal nu sunt generate molecule noi de HCO_3^-.

REGLAREA SECREȚIEI TUBULARE RENALE A IONILOR H^+

După cum s-a discutat anterior, secreția tubulară de H^+ este necesară atât pentru reabsorbția de HCO_3^-, cât și pentru generarea unor molecule noi de HCO_3^-, proces asociat cu creșterea acidității titrabile. Ca urmare, rata secreției H^+ trebuie reglată foarte exact pentru ca rinichii să își poată îndeplini funcțiile de menținere a homeostaziei acido-bazice. În condiții normale, secreția tubulară de H^+ trebuie să aibă o valoare minimă necesară pentru reabsorbția aproape completă a HCO_3^- filtrat și pentru excreția sub formă de aciditate titrabilă sau de NH_4^+ a acizilor non-volatili produși zilnic de procesele metabolice din organism.

În alcaloză, secreția tubulară de H^+ trebuie redusă până la un nivel care este prea mic pentru realizarea reabsorbției complete a HCO_3^-, pentru a permite rinichilor creșterea excreției de HCO_3^-. În această situație, aciditatea titrabilă și excreția de amoniac sunt nule, deoarece nu există exces de H^+ care să se combine cu alte substanțe tampon în afară de bicarbonat; ca urmare, în alcaloză nu sunt adăugate în urină molecule noi de HCO_3^-. În acidoză, secreția tubulară de H^+ trebuie să crească

suficient de mult pentru asigurarea reabsorbției integrale a HCO_3^- filtrat, precum și pentru excreția unor cantități crescute de NH_4^+ și de aciditate titrabilă, astfel încât în lichidul extracelular să fie adăugată o cantitate mare de molecule noi de HCO_3^-. *Stimulii cei mai importanți cu rol în creșterea secreției tubulare de H^+ în acidoză sînt (1) creșterea P_{CO2} în lichidul extracelular în acidoza respiratorie și (2) creșterea concentrației extracelulare a H^+ (scăderea pH-ului) în acidoza respiratorie sau metabolică.*

Celulele tubulare răspund în mod direct la creșterea P_{CO2} în sânge, care se produce în acidoza respiratorie și care determină creșterea ratei de secreție tubulară a H^+ după cum urmează: creșterea P_{CO2} în sânge determină creșterea P_{CO2} în celulele tubulare, conducând la intensificarea formării de H^+ la acest nivel, cu stimularea secreției tubulare de H^+. Cel de-al doilea factor care stimulează secreția de H^+ este reprezentat de creșterea concentrației extracelulare a H^+ (scăderea pH-ului).

În anumite condiții fiziopatologice, un factor special care induce creșterea secreției de H^+ este reprezentat de hipersecreția de aldosteron. Aldosteronul stimulează secreția de H^+ la nivelul celulelor intercalate din ductele colectoare. În consecință, hipersecreția de aldosteron, întâlnită de exemplu în sindromul Conn, induce secreția excesivă de H^+ în lichidul tubular, astfel încât conduce la creșterea cantității suplimentare de HCO_3^- care este adăugată în circulația sangvină. Acest efect determină apariția alcalozei la pacienții cu hipersecreție de aldosteron.

În mod normal, celulele tubulare reacționează la scăderea concentrației H^+ (alcaloză) prin diminuarea secreției de H^+. Reducerea secreției H^+ se produce secundar scăderii P_{CO2} extracelulare, așa cum este cazul în alcaloza respiratorie, sau secundar scăderii concentrației propriu-zise a H^+, situație întâlnită în alcaloza respiratorie dar și în alcaloza metabolică.

În **Tabelul 31-2** sunt prezentați factorii principali care influențează secreția de H^+ și reabsorbția de HCO_3^-. Unii dintre aceștia nu sunt implicați în mod direct în reglarea echilibrului acido-bazic. De exemplu, secreția de H^+ este cuplată cu reabsorbția de Na^+ datorită pompei Na^+-H^+ localizată în tubulii proximali și în segmentul gros al brațului ascendent al ansei Henle. Ca urmare, factorii care stimulează reabsorbția Na^+, precum scăderea volumului lichidului extracelular, pot de asemenea induce creșterea secundară a secreției de H^+ și a reabsorbției de HCO_3^-.

Tabelul 31-2 Factori plasmatici sau din lichidul extracelular care determină creșterea sau scăderea secreției de H^+ sau a reabsorbției HCO_3^- la nivelul tubulilor renali.

Creșterea secreției de H^+ și a reabsorbției de HCO_3^-	Scăderea secreției de H^+ și a reabsorbției de HCO_3^-
↑ P_{CO_2}	↓ P_{CO_2}
↑ H^+, ↓ HCO_3^-	↓ H^+, ↑ HCO_3^-
↓ volumului lichidului extracelular	↑ volumului lichidului extracelular
↑ Angiotensinei II	↓ Angiotensinei II
↑ Aldosteronului	↓ Aldosteronului
Hipopotasemie	Hiperpotasemie

Scăderea volumului lichidului extracelular stimulează prin multiple mecanisme reabsorbția tubulară a sodiului, precum și creșterea secreției de H^+ și a reabsorbției de HCO_3^-; aceste mecanisme includ (1) creșterea nivelului angiotensinei II, care stimulează în mod direct activitatea pompei Na^+-H^+ din tubulii renali și (2) creșterea nivelului de aldosteron, care stimulează secreția H^+ la nivelul celulelor intercalate din segmentele corticale ale tubulilor colectori. Ca urmare, scăderea volumului lichidului extracelular conduce la alcaloză din cauza secreției excesive de H^+ și a intensificării reabsorbției HCO_3^-.

Variațiile concentrației plasmatice a ionilor de potasiu pot de asemenea influența secreția de H^+ la nivelul tubulilor proximali, care este stimulată de hipopotasemie și inhibată de hiperpotasemie. Scăderea concentrației plasmatice a potasiului determină creșterea concentrației H^+ în celulele tubulare renale. Acest efect stimulează secreția de H^+ și reabsorbția de HCO_3^-, conducând la apariția alcalozei. Hiperpotasemia induce scăderea secreției H^+ și a reabsorbției HCO_3^- și astfel determină dezvoltarea acidozei.

CORECȚIA RENALĂ A ACIDOZEI – CREȘTEREA EXCREȚIEI DE H^+ ȘI ADĂUGAREA ÎN LICHIDUL EXTRACELULAR A UNOR CANTITĂȚI SUPLIMENTARE DE HCO_3^-

După descrierea mecanismelor implicate în secreția de H^+ și reabsorbția HCO_3^- la nivel renal, poate fi explicat modul în care rinichii ajustează valoarea pH-ului lichidului extracelular atunci când aceasta deviază de la normal.

Revenind la ecuația 8 - ecuația Henderson-Hasselbalch - se observă că acidoza apare atunci când raportul între HCO_3^- și CO_2 în lichidul extracelular scade, astfel încât se produce scăderea pH-ului. Dacă valoarea acestui raport scade din cauza reducerii nivelului de HCO_3^-, acidoza este denumită *acidoză metabolică*. Dacă pH-ul scade din cauza creșterii P_{CO2}, acidoza este denumită *acidoză respiratorie*.

ACIDOZA DETERMINĂ SCĂDEREA RAPORTULUI HCO_3^-/H^+ ÎN LICHIDUL TUBULAR RENAL

Atât acidoza respiratorie cât și acidoza metabolică determină scăderea raportului între HCO_3^- și H^+ în lichidul tubular renal. Ca rezultat, în tubulii renali există exces de H^+, care conduce la reabsorbția completă a HCO_3^-, iar surplusul de H^+ se combină cu NH_3 și cu HPO_4^{2-}, care sunt celelalte substanțe tampon din lichidul tubular. Așadar, în acidoză, rinichii reabsorb integral HCO_3^- filtrat și sintetizează molecule noi de HCO_3^- prin formarea de NH_4^+ și prin creșterea acidității titrabile.

În acidoza metabolică, surplusul de H^+ relativ la HCO_3^- din lichidul tubular este determinat în principal de scăderea filtrării glomerulare a HCO_3^-; diminuarea ratei de filtrare a HCO_3^- este cauzată în principal de scăderea concentrației extracelulare a HCO_3^-.

În acidoza respiratorie, surplusul de H^+ din lichidul tubular este cauzat în principal de creșterea P_{CO2} în lichidul extracelular, care stimulează secreția de H^+.

Tabelul 31-3 Caracteristicile tulburărilor acido-bazice primare

	pH	H^+	P_{CO_2}	HCO_3^-
Normal	7,4	40 mEq/l	40 mmHg	24 mEq/l
Acidoză respiratorie	↓	↑	↑↑	↑
Alcaloză respiratorie	↑	↓	↓↓	↓
Acidoză metabolică	↓	↑	↓	↓↓
Alcaloză metabolică	↑	↓	↑	↑↑

Cauzele primare sunt reprezentate prin săgețile duble (↑↑ sau ↓↓). Se observă că tulburările acido-bazice respiratorii sunt inițiate de creșterea sau scăderea P_{CO_2}, în timp ce tulburările metabolice sunt inițiate de crește sau scăderea HCO_3^-.

După cum s-a discutat anterior, în acidoza cronică, indiferent dacă aceasta este respiratorie sau metabolică, există o creștere a producției renale de NH_4^+ care contribuie la excreția de H^+ și la adăugarea în lichidul extracelular a unor molecule noi de HCO_3^-. Când există acidoză cronică severă, în urină poate fi excretată o cantitate de până la 500 mEq/zi de H^+, în cea mai mare parte sub formă de NH_4^+; aceasta contribuie de asemenea la adăugarea în circulația sangvină a unei cantități suplimentare de 500 mEq/zi de HCO_3^-.

Așadar, în acidoza cronică, creșterea secreției tubulare de H^+ contribuie la eliminarea din organism a excesului de H^+ și la creșterea cantității de HCO_3^- din lichidul extracelular. Acest efect conduce la creșterea cantității de HCO_3^- din sistemul tampon acid carbonic-bicarbonat, iar consecințele, conform ecuației Henderson-Hasselbalch, sunt reprezentate de creșterea pH-ului lichidului extracelular și de corectarea acidozei. Dacă acidoza este de cauză metabolică, compensarea pulmonară suplimentară determină scăderea P_{CO_2}, contribuind de asemenea la corectarea acidozei.

În **Tabelul 31-3** sunt rezumate valorile unor parametri asociați atât cu acidoza respiratorie și metabolică, cât și cu alcaloza respiratorie și metabolică, despre care se discută în subcapitolele următoare. Trebuie remarcat că în *acidoza respiratorie* se înregistrează scăderea pH-ului, creșterea concentrației extracelulare a H^+ și creșterea P_{CO_2}, care reprezintă cauza inițială a acidozei. *Răspunsul compensator constă în creșterea nivelului plasmatic al HCO_3^-, realizată prin adăugarea în lichidul extracelular a unor noi molecule de HCO_3^- formate la nivel renal.* Creșterea HCO_3^- contribuie la atenuarea creșterii P_{CO_2}, astfel încât determină restabilirea valorii normale a pH-ului plasmatic.

În *acidoza metabolică* se înregistrează de asemenea scăderea valorii pH-ului extracelular și creșterea concentrației extracelulare a H^+, însă în acest caz tulburarea primară este reprezentată de scăderea nivelului plasmatic al HCO_3^-. *Răspunsurile compensatorii principale includ creșterea ratei ventilației, care conduce la scăderea P_{CO_2} și răspunsul compensator al rinichilor, care prin formarea unor molecule noi de HCO_3^- și adăugarea lor în lichidul extracelular, contribuie la minimalizarea scăderii inițiale a concentrației extracelulare a HCO_3^-.*

CORECȚIA RENALĂ A ALCALOZEI – SCĂDEREA SECREȚIEI H^+ ȘI CREȘTEREA EXCREȚIEI HCO_3^- LA NIVELUL TUBULILOR RENALI

Răspunsurile compensatorii înregistrate în stările de alcaloză sunt practic opuse celor înregistrate în stările de acidoză. În alcaloză, raportul între concentrațiile extracelulare ale HCO_3^- și CO_2 este crescut, determinând creșterea pH-ului (scăderea concentrației H^+), după cum reiese din ecuația Henderson-Hasselbalch.

ALCALOZA DETERMINĂ CREȘTEREA RAPORTULUI HCO_3^-/H^+ ÎN LICHIDUL TUBULAR RENAL

Indiferent dacă alcaloza este determinată de o cauză metabolică sau respiratorie, în lichidul tubular renal se înregistrează creșterea raportului HCO_3^-/H^+. Efectul net este reprezentat de un surplus de HCO_3^-, care nu poate fi reabsorbit din tubuli și este excretat în urină. Așadar, în alcaloză, HCO_3^- este îndepărtat din lichidul extracelular prin excreție renală, efectul fiind identic cu adăugarea de H^+ în lichidul extracelular. Acest efect contribuie la revenirea concentrației H^+ și a pH-ului către valorile normale.

În **Tabelul 31-3** sunt prezentate caracteristicile generale ale alcalozei respiratorii și metabolice. În *alcaloza respiratorie* se înregistrează creșterea pH-ului lichidului extracelular și scăderea concentrației H^+. *Cauza alcalozei este reprezentată de scăderea nivelului plasmatic al P_{CO_2} determinată de hiperventilație.* Scăderea P_{CO_2} conduce apoi la diminuarea ratei de secreție a H^+ la nivelul tubulilor renali. Ca urmare, nu există suficienți ioni H^+ care să reacționeze cu HCO_3^- filtrați. În consecință, moleculele de HCO_3^- care nu reacționează cu H^+ nu sunt reabsorbite, fiind excretate în urină. Aceasta conduce la scăderea nivelului plasmatic al HCO_3^- și la corectarea alcalozei. *Prin urmare, în alcaloza respiratorie, răspunsul compensator la scăderea primară a P_{CO_2} este reprezentat de reducerea concentrației plasmatice a HCO_3^-, determinată de creșterea excreției renale de HCO_3^-.*

În *alcaloza metabolică* se înregistrează de asemenea scăderea concentrației H^+ și creșterea pH-ului plasmatic. *Cauza alcalozei metabolice este reprezentată însă de creșterea concentrației extracelulare a HCO_3^-.* Aceasta este compensată parțial de reducerea ratei respiratorii, cu creșterea consecutivă a P_{CO_2} și revenirea pH-ului extracelular către valoarea normală. În plus, creșterea concentrației extracelulare a HCO_3^- conduce la intensificarea filtrării glomerulare a HCO_3^-, urmată de creșterea cantității de HCO_3^- față de cantitatea de H^+ secretată în lichidul tubular. Surplusul de HCO_3^- din lichidul tubular nu poate fi reabsorbit deoarece nu există suficienți ioni de H^+ și în consecință este eliminat în urină. *În alcaloza metabolică, reacțiile compensatorii principale sunt reprezentate de diminuarea ventilației (care induce creșterea P_{CO_2}) și de creșterea excreției*

renale de HCO_3^-, care contribuie la compensarea creșterii inițiale a concentrației extracelulare a HCO_3^-.

Cauze clinice ale tulburărilor acido-bazice

Acidoza respiratorie este cauzată de diminuarea ventilației și de creșterea P_{CO_2}

Din discuția anterioară reiese că orice factor care scade rata ventilației pulmonare induce de asemenea creșterea P_{CO_2} în lichidul extracelular. Acest efect conduce la creșterea concentrației H_2CO_3 și H^+, cu dezvoltarea acidozei. Deoarece în acest caz acidoza este cauzată de o tulburare respiratorie, este denumită *acidoză respiratorie*.

Cauzele acidozei respiratorii sunt reprezentate de afecțiuni care produc leziuni ale centrilor respiratori sau scăderea capacității plămânilor de a elimina CO_2. De exemplu, lezarea centrului respirator localizat în bulbul rahidian poate conduce la acidoză respiratorie. De asemenea, obstrucția căilor respiratorii, pneumonia, emfizemul sau scăderea suprafeței pulmonare de hematoză, precum și orice factor care interferă cu schimbul gazos între sânge și aerul alveolar, pot cauza acidoză respiratorie.

În acidoza respiratorie, mecanismele compensatorii disponibile sunt reprezentate de (1) substanțele tampon din lichidele organismului și (2) rinichi, care însă necesită câteva zile pentru a compensa dereglarea.

Alcaloza respiratorie este cauzată de hiperventilație și de scăderea P_{CO_2}

Alcaloza respiratorie este cauzată de hiperventilația pulmonară. Rareori cauza este reprezentată de anumite stări patologice. Ocazional starea de nevroză poate cauza hiperventilație intensă, urmată de instalarea alcalozei.

Un tip fiziologic de alcaloză respiratorie apare la altitudini înalte. Conținutul redus în oxigen al aerului stimulează respirația, cu eliminarea în exces a CO_2 și dezvoltarea alcalozei respiratorii ușoare. Și în această situație, principalele mecanisme compensatorii sunt reprezentate de substanțele tampon din lichidele organismului și de capacitatea rinichilor de a crește excreția de HCO_3^-.

Acidoza metabolică este cauzată de scăderea concentrației extracelulare a HCO_3^-

Termenul *acidoză metabolică* se referă la toate celelalte tipuri de acidoză în afara celei cauzate de excesul de CO_2. Există câteva cauze generale ale acidozei metabolice: (1) incapacitatea rinichilor de a excreta în mod normal acizii generați în organism, (2) formarea unei cantități excesive de acizi în urma desfășurării proceselor metabolice, (3) aportul de echivalenți acizi prin ingestie sau perfuzie și (4) pierderea excesivă de echivalenți bazici, care are același efect ca și aportul excesiv de echivalenți acizi. În continuare sunt prezentate unele afecțiuni specifice care induc acidoză metabolică.

Acidoza tubulară renală. Acest tip de acidoză este cauzat de un defect al secreției renale de H^+ și/sau al reabsorbției renale de HCO_3^-. Aceste tulburări sunt în general de două tipuri: (1) afectarea reabsorbției tubulare renale de HCO_3^-, cu pierderea urinară de HCO_3^-, sau (2) incapacitatea mecanismului tubular renal de secreție a H^+ de a acidifia urina, cu excreția de urină alcalină. În aceste cazuri sunt excretate cantități inadecvate de aciditate titrabilă și NH_4^+, astfel încât în organism există o acumulare netă de echivalenți acizi. Unele dintre cauzele acidozei tubulare renale includ insuficiența renală cronică, secreția insuficientă de aldosteron (boala Addison) și numeroase afecțiuni ereditare și dobândite care se asociază cu afectarea funcțiilor tubulare renale, de exemplu sindromul Fanconi (a se vedea Capitolul 32).

Diareea. Diareea severă reprezintă probabil cea mai frecventă cauză a acidozei metabolice. *Cauza acidozei în acest caz este reprezentată de pierderea unor cantități mari de bicarbonat de sodiu prin materiile fecale.* În mod normal, secrețiile gastrointestinale sunt bogate în bicarbonat, iar diareea conduce la pierderea HCO_3^- din organism, efectul fiind similar cu excreția urinară crescută de bicarbonat. Această formă de acidoză metabolică este deosebit de gravă și poate conduce la deces, în special la copiii mici.

Eliminarea prin vomă a conținutului intestinal. Vărsătura cu conținut exclusiv gastric are ca rezultat pierderea de echivalenți acizi și implicit tendința spre alcaloză, deoarece aciditatea secreției gastrice este înaltă. Însă vărsătura cu conținut intestinal (situație întâlnită uneori) determină pierderea de bicarbonat și instalarea acidozei metabolice, efectul fiind similar cu cel determinat de diaree.

Diabetul zaharat. Cauza diabetului zaharat este reprezentată de absența secreției pancreatice de insulină (în diabetul de tip 1) sau de secreția insuficientă de insulină, care nu mai compensează diminuarea sensibilității celulelor la efectele insulinei (diabetul de tip 2). Când secreția de insulină este insuficientă, glucoza nu mai este utilizată în mod corespunzător în procesele metabolice. În schimb sunt catabolizate anumite tipuri de lipide, cu generarea de acid acetoacetic, care este metabolizat de către țesuturi în locul glucozei pentru generarea de energie. La persoanele cu diabet zaharat grav, nivelul plasmatic al acidului acetoacetic crește foarte mult, ceea ce determină apariția acidozei metabolice grave. Pentru a compensa acidoza, rinichii excretă în urină cantități mari de echivalenți acizi, ajungându-se uneori până la 500 mmol/zi.

Ingestia de substanțe acide. Rareori, prin aportul alimentar obișnuit sunt ingerate cantități crescute de substanțe acide. Însă, consecutiv ingestiei unor substanțe toxice acide se dezvoltă acidoză metabolică severă. Unele dintre aceste substanțe includ acidul acetilsalicilic (aspirina) și alcoolul metilic (care prin metabolizare este transformat în acid formic).

Insuficiența renală cronică. Atunci când funcțiile rinichilor sunt sever afectate, se produce acumularea de anioni și acizi slabi, care nu sunt excretați pe cale renală în mod corespunzător. În plus, diminuarea ratei de filtrare glomerulară conduce la scăderea excreției de fosfați și NH_4^+, cu scăderea consecutivă a cantității suplimentare de HCO_3^- care este adăugată în lichidele organismului. Așadar, insuficiența renală cronică se poate asocia cu acidoza metabolică severă.

Alcaloza metabolică este cauzată de creșterea concentrației extracelulare a HCO_3^-

Alcaloza metabolică se dezvoltă atunci când se produce retenția excesivă de HCO_3^- sau când există pierderi masive de H^+ din organism. Alcaloza metabolică nu este nici pe departe atât de frecventă precum acidoza metabolică; în continuare sunt prezentate unele dintre cauzele acestei stări patologice.

Administrarea de agenți diuretici (cu excepția inhibitorilor anhidrazei carbonice). Toți agenții diuretici induc creșterea fluxului lichidian tubular renal, inclusiv la nivelul tubulilor

distali și colectori. Aceasta conduce la creșterea reabsorbției Na^+ la nivelul acestor segmente tubulare. Deoarece reabsorbția sodiului la acest nivel este cuplată cu secreția de H^+, amplificarea reabsorbției sodiului conduce de asemenea la creșterea secreției de H^+ și astfel la creșterea reabsorbției de bicarbonat. Aceste modificări determină apariția alcalozei, caracterizată prin creșterea concentrației extracelulare a bicarbonatului.

Excesul de aldosteron. Când glandele suprarenale secretă cantități crescute de aldosteron, se dezvoltă alcaloză metabolică ușoară. După cum s-a discutat anterior, aldosteronul induce reabsorbția marcată a Na^+ la nivelul tubulilor distali și colectori, iar totodată stimulează secreția de H^+ la nivelul celulelor intercalate ale tubulilor colectori. Amplificarea secreției de H^+ conduce la creșterea excreției renale de echivalenți acizi și în consecință la alcaloză metabolică.

Eliminarea prin vomă a conținutului gastric. Când prin vomă este eliminat numai conținut gastric, fără conținut intestinal, se produce pierderea de HCl secretat de mucoasa gastrică. Consecința este pierderea de echivalenți acizi din lichidul extracelular și apariția alcalozei metabolice. Acest tip de alcaloză este întâlnit în special la nou-născuții cu obstrucție a orificiului piloric cauzată de hipertrofia sfincterului piloric.

Ingestia de medicamente alcaline. O cauză frecventă a alcalozei metabolice este reprezentată de ingestia de medicamente alcaline, precum bicarbonatul de sodiu, care este utilizat pentru tratamentul gastritei sau al ulcerului peptic.

Tratamentul acidozei sau alcalozei

Cea mai bună conduită terapeutică în acidoză sau alcaloză este reprezentată de corectarea tulburării care a inițiat dezechilibrul. Aceasta este frecvent dificil de realizat, în special în cazul afecțiunilor cronice asociate cu diminuarea funcției pulmonare sau cu insuficiență renală cronică. În aceste circumstanțe pot fi utilizați diferiți agenți terapeutici cu rolul de a neutraliza excesul de echivalenți acizi sau bazici din lichidul extracelular.

Pentru neutralizarea excesului de acid pot fi ingerate cantități crescute de *bicarbonat de sodiu*. Acesta este absorbit din tractul gastrointestinal în circulație, cu creșterea componentei HCO_3^- a sistemului tampon acid carbonic-bicarbonat, astfel încât pH-ul crește către valoarea normală. De asemenea, bicarbonatul de sodiu poate fi introdus în organism prin perfuzie intravenoasă, însă deoarece acest tratament are efecte fiziologice potențial periculoase, sunt utilizate alte substanțe, precum *lactatul de sodiu* și *gluconatul de sodiu*. Componentele lactat și gluconat ale acestor molecule sunt metabolizate în organism, cu eliberarea de sodiu în lichidul extracelular sub formă de bicarbonat de sodiu, efect urmat de creșterea pH-ului către valoarea normală.

Pentru tratamentul alcalozei se poate administra pe cale orală *clorură de amoniu*. Atunci când clorura de amoniu este absorbită în circulația sangvină, componenta amoniac este transformată la nivel hepatic în uree. În urma acestei reacții este eliberat HCl, care reacționează imediat cu substanțele tampon din organism și modifică concentrația H^+ în direcția creșterii acidității. Uneori se administrează clorură de amoniu în perfuzie intravenoasă, însă NH_4^+ este foarte toxic, motiv pentru care această procedură poate fi periculoasă. Tratamentul adecvat este reprezentat de corectarea tulburării care a inițiat alcaloza. De exemplu, dacă alcaloza metabolică se asociază cu depleție a volumului lichidului extracelular, dar nu cu insuficiență cardiacă, refacerea volumului lichidului extracelular prin administrarea de perfuzii intravenoase cu soluție salină izotonă este adesea utilă pentru corectarea alcalozei.

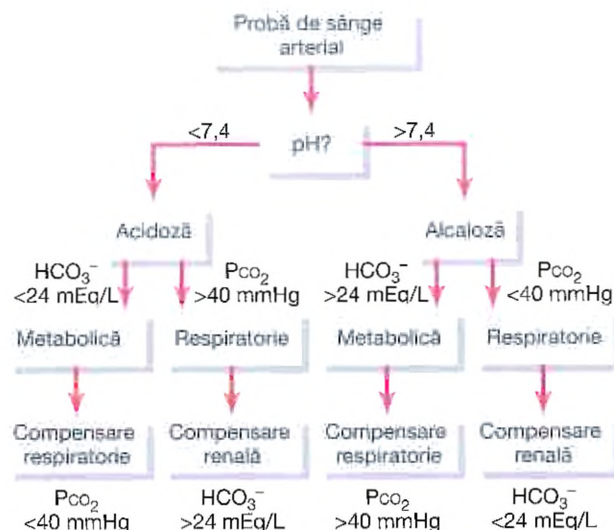


Figura 31-10. Analiza tulburărilor acido-bazice simple. Dacă răspunsurile compensatorii înregistrate sunt semnificativ diferite de cele prezentate în partea inferioară a acestei figuri, atunci trebuie suspectată existenta unei tulburări acido-bazice mixte.

Măsurători clinice și evaluarea tulburărilor acido-bazice

Administrarea tratamentului adecvat în tulburările acido-bazice necesită inițial stabilirea unui diagnostic corect. Formele simple ale tulburărilor acido-bazice descrise anterior pot fi diagnosticate prin măsurarea valorilor a trei parametri ai sângelui arterial: pH-ul, concentrația plasmatică a HCO_3^- și P_{CO_2}.

Diagnosticul tulburărilor acido-bazice simple implică mai multe etape, după cum este ilustrat în **Figura 31-10**. Prin analiza pH-ului se poate determina dacă este vorba de acidoză sau alcaloză. O valoare a pH-ului mai mică de 7,4 indică acidoză, în timp ce o valoare mai mare de 7,4 indică alcaloză.

Cel de-al doilea pas constă în măsurarea valorii plasmatice a P_{CO_2} și a concentrației plasmatice a HCO_3^-. Valoarea normală a P_{CO_2} este de aproximativ 40 mmHg, iar a HCO_3^- este de 24 mEq/l. Dacă s-a stabilit că este vorba de acidoză, iar P_{CO_2} este crescută, acidoza are o componentă respiratorie. După compensarea renală, concentrația plasmatică a HCO_3^- în acidoza respiratorie tinde să crească peste valoarea normală. *Ca urmare, modificările anticipate în cazul acidozei respiratorii simple sunt scăderea pH-ului plasmatic, creșterea P_{CO_2} iar după compensarea renală, creșterea concentrației plasmatice a HCO_3^-.*

În cazul acidozei metabolice, se înregistrează de asemenea scăderea valorii pH-ului plasmatic. În acest caz însă, dezechilibrul primar este reprezentat de scăderea concentrației plasmatice a HCO_3^-. Ca urmare, dacă pH-ul scăzut se asociază cu concentrația redusă a HCO_3^-, acidoza are o componentă metabolică. Spre deosebire de acidoza respiratorie, în care P_{CO_2} este crescută, în acidoza metabolică simplă P_{CO_2} este scăzută din cauza activării mecanismului respirator de compensare, care realizează compensarea parțială a dezechilibrului. *Astfel,*

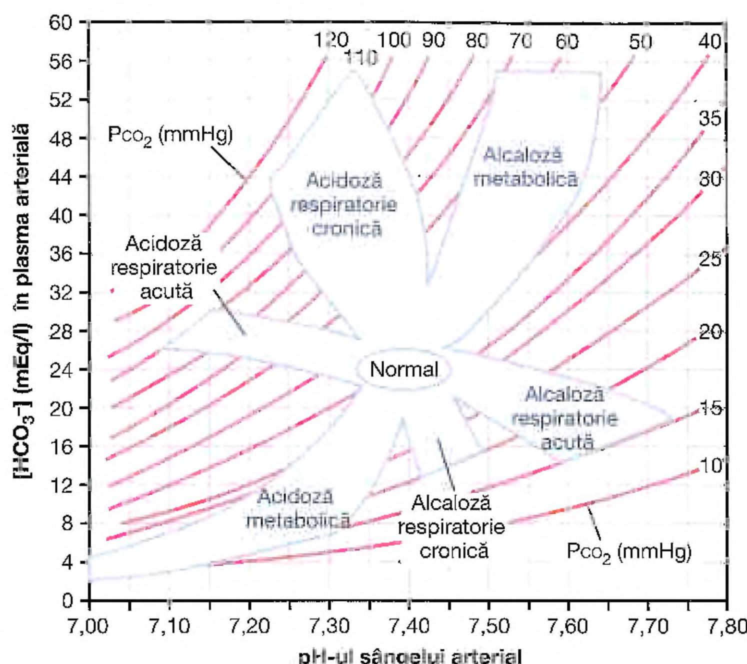


Figura 31-11. Nomograma acido-bazică. Se observă valorile pH-ului sangvin arterial și valorile plasmatice arteriale ale HCO_3^- și P_{CO_2}. Cercul central corespunde limitelor aproximative ale statusului acido-bazic la indivizii normali. Ariile colorate ale nomogramei indică limitele aproximative ale răspunsurilor compensatorii normale prezente în tulburările metabolice și respiratorii simple. Când valorile sunt situate în afara ariilor colorate, trebuie suspectată prezența unei tulburări acido-bazice mixte. (Adaptat după Cogan MG, Rector FC Jr: Acid-Base Disorders in the Kidney, 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1986.)

acidoza metabolică simplă se caracterizează prin scăderea pH-ului plasmatic, scăderea concentrației plasmatice a HCO_3^- și reducerea P_{CO_2} după compensarea respiratorie parțială.

Pentru stabilirea tipurilor de alcaloză sunt parcurse aceleași etape. În primul rând, alcaloza se caracterizează prin creșterea valorii pH-ului plasmatic. În cazul în care creșterea pH-ului se asociază cu scăderea P_{CO_2}, alcaloza are o componentă respiratorie. Dacă se asociază în schimb cu creșterea HCO_3^-, alcaloza are o componentă metabolică. *Ca urmare, alcaloza respiratorie simplă se caracterizează prin creșterea pH-ului, scăderea P_{CO_2} și a concentrației plasmatice a HCO_3^-. În alcaloza metabolică simplă, măsurătorile vor indica creșterea pH-ului, creșterea nivelului plasmatic al HCO_3^- și creșterea P_{CO_2}.*

Tulburările acido-bazice complexe și utilizarea pentru diagnostic a nomogramei acido-bazice

Uneori, tulburările acido-bazice nu sunt însoțite de răspunsurile compensatorii adecvate. În aceste cazuri, dezechilibrele sunt denumite *tulburări acido-bazice mixte*. Aceasta înseamnă că există două sau mai multe cauze subiacente ale tulburării acido-bazice. De exemplu, se consideră că un pacient al cărui pH sangvin este scăzut prezintă acidoză. Dacă tulburarea a fost determinată de o cauză metabolică, acidoza se asociază și cu scăderea concentrației plasmatice a HCO_3^-, iar după compensarea respiratorie adecvată, cu scăderea P_{CO_2}. Dacă însă scăderea valorii pH-ului plasmatic și a concentrației plasmatice a HCO_3^- se asociază cu creșterea P_{CO_2}, se suspectează atât o componentă respiratorie a acidozei, cât și o componentă metabolică. Ca urmare, această afecțiune este denumită acidoză mixtă. Ea poate fi întâlnită la un pacient cu emfizem pulmonar (acidoză respiratorie) care prezintă pierderi gastrointestinale acute de HCO_3^- secundare diareei (acidoză metabolică).

O modalitate convenabilă de diagnosticare a tulburărilor acido-bazice este reprezentată de utilizarea unei nomograme acido-bazice, după cum este ilustrat în **Figura 31-11**. Această diagramă poate fi utilizată pentru a determina tipul de acidoză sau alcaloză, precum și gravitatea acesteia. În această diagramă, valorile pH-ului, ale concentrației HCO_3^- și P_{CO_2} se intersectează în conformitate cu ecuația Henderson-Hasselbalch. Cercul central corespunde valorilor normale și variațiilor care pot fi considerate a se produce în limite normale. Ariile colorate ale diagramei corespund intervalelor de încredere 95% asociate răspunsurilor compensatorii prezente în tulburările metabolice și respiratorii simple.

Atunci când este utilizată această diagramă, se pornește de la premisa că a trecut un interval de timp suficient pentru activarea maximală a răspunsurilor compensatorii, intervalul fiind de 6-12 ore pentru răspunsurile compensatorii ventilatorii prezente în tulburările metabolice primare și de 3-5 zile pentru răspunsurile compensatorii metabolice prezente în tulburările respiratorii primare. Dacă valoarea calculată se află în interiorul ariei colorate, aceasta sugerează că este vorba de o tulburare acido-bazică simplă. În schimb, dacă valorile pH-ului, bicarbonatului sau ale P_{CO_2} sunt localizate în afara ariei colorate, aceasta sugerează prezența unei tulburări acido-bazice mixte.

Este important de reținut faptul că atunci când punctul de intersecție este localizat în interiorul ariei colorate, aceasta nu semnifică întotdeauna prezența unei tulburări acido-bazice simple. Ținând cont de acest aspect, diagramele acido-bazice pot fi utilizate ca metodă rapidă pentru determinarea tipului specific de tulburare acido-bazică și a severității acesteia.

De exemplu, se ia în considerare cazul unui pacient la care valorile obținute prin analiza plasmei arteriale sunt următoarele: pH = 7,3, concentrația HCO_3^- = 12 mEq/l, iar P_{CO_2} = 25 mmHg. Ținând cont de aceste valori, se determină conform diagramei că ele corespund unei stări de acidoză metabolică simplă, în cazul căreia compensarea respiratorie adecvată determină scăderea P_{CO_2} de la valoarea normală de 40 mmHg la valoarea de 25 mmHg.

Un alt exemplu este următorul: pH = 7,15, concentrația plasmatică a HCO_3^- = 7 mEq/l, iar P_{CO_2} = 50 mmHg. În acest caz, pacientul prezintă acidoză cu componentă metabolică,

Tabelul 31-4 Acidoza metabolică asociată cu deficit anionic plasmatic normal sau crescut

Deficit anionic crescut (normocloremie)	Deficit anionic normal (hipercloremie)
Diabet zaharat (cetoacidoză)	Diaree
Acidoză lactică	Acidoză tubulară renală
Insuficiență renală cronică	Inhibitori ai anhidrazei carbonice
Intoxicație cu aspirină (acid acetilsalicilic)	Boala Addison
Intoxicație cu metanol	
Intoxicație cu etilen glicol	
Perioade prelungite de post alimentar	

deoarece concentrația plasmatică a HCO_3^- este inferioară valorii normale de 24 mEq/l. Nu se înregistrează însă compensarea respiratorie, care în mod normal ar reduce P_{CO_2}, deoarece în cazul prezentat P_{CO_2} este ușor mai mare decât valoarea normală de 40 mmHg. Aceste aspecte indică o tulburare acido-bazică mixtă, care are atât componentă metabolică dar și componentă respiratorie a acidozei.

Diagrama servește și ca modalitate rapidă de evaluare a tipului și severității afecțiunilor care determină valori anormale ale pH-ului, P_{CO_2} și ale concentrației plasmatice a bicarbonatului. În contextul clinic, istoricul pacientului și diverse elemente ale tabloului clinic reprezintă indicii importante care orientează asupra cauzelor și tratamentului tulburărilor acido-bazice.

Utilizarea deficitului anionic pentru diagnosticarea tulburărilor acido-bazice

Concentrațiile plasmatice ale anionilor și cationilor trebuie să fie egale pentru a menține neutralitatea electrică. Ca urmare, în plasmă nu există un „deficit anionic" real. Analizele obișnuite de laborator măsoară însă numai concentrațiile plasmatice ale anumitor tipuri de cationi și anioni. Cationul măsurat de obicei este Na^+, iar anionii măsurați în mod uzual sunt Cl^- și HCO_3^-. „Deficitul anionic" (care reprezintă numai un concept cu rol diagnostic) reprezintă diferența dintre anionii nemăsurați și cationii nemăsurați și poate fi estimat conform formulei

$$\text{Deficitul anionic plasmatic} = [Na^+] - [HCO_3^-] - [Cl^-] = 144 - 24 - 108 = 12 \text{ mEq/l}$$

Deficitul anionic crește atunci când concentrațiile anionilor nemăsurați cresc sau când concentrațiile cationilor nemăsurați scad. Cei mai importanți cationi nemăsurați includ ionii de calciu, magneziu și potasiu, iar principalii anioni nemăsurați sunt albumina, ionii fosfat, sulfat și alți anioni organici. Anionii nemăsurați depășesc de obicei cationii nemăsurați, iar deficitul anionic normal variază între 8 și 16 mEq/l.

Deficitul anionic plasmatic este utilizat în principal pentru diagnosticarea diferitelor cauze ale acidozei metabolice. În acidoza metabolică concentrația plasmatică a HCO_3^- este redusă. În cazul în care concentrația plasmatică a sodiului rămâne nemodificată, atunci concentrația anionilor (fie Cl^-, fie un anion nemăsurat) trebuie să crească pentru menținerea stării de neutralitate electrică. Dacă valoarea plasmatică a Cl^- crește proporțional cu scăderea HCO_3^-, atunci valoarea deficitului anionic va rămâne în intervalul normal, iar tulburarea este denumită *acidoză metabolică hipercloremică*.

Dacă scăderea HCO_3^- plasmatic nu este însoțită de creșterea Cl^-, atunci trebuie să crească nivelurile anionilor nemăsurați, iar astfel deficitul anionic crește. Acidoza metabolică determinată de excesul de acizi non-volatili (în afară de HCl), de exemplu acid lactic sau cetoacizi, se asociază cu creșterea deficitului anionic plasmatic deoarece scăderea HCO_3^- nu este urmată de creșterea cu aceeași valoare a concentrației Cl^-. În **Tabelul 31-4** sunt prezentate exemple de acidoză metabolică asociate cu deficit anionic normal sau crescut. Prin calcularea deficitului anionic, se poate reduce numărul cauzelor posibile ale acidozei metabolice.

Bibliografie

Al-Awqati Q: Cell biology of the intercalated cell in the kidney. FEBS Lett 587:1911, 2013.

Attmane-Elakeb A, Amlal H, Bichara M: Ammonium carriers in medullary thick ascending limb. Am J Physiol Renal Physiol 280:F1, 2001.

Batlle D, Haque SK: Genetic causes and mechanisms of distal renal tubular acidosis. Nephrol Dial Transplant 27:3691, 2012.

Breton S, Brown D: Regulation of luminal acidification by the V-ATPase. Physiology (Bethesda) 28:318, 2013.

Brown D, Bouley R, Păunescu TG, et al: New insights into the dynamic regulation of water and acid-base balance by renal epithelial cells. Am J Physiol Cell Physiol 302:C1421, 2012.

Brown D, Wagner CA: Molecular mechanisms of acid-base sensing by the kidney. J Am Soc Nephrol 23:774, 2012.

Cerdá J, Tolwani AJ, Warnock DG: Critical care nephrology: management of acid-base disorders with CRRT. Kidney Int 82:9, 2012.

DeCoursey TE. Voltage-gated proton channels: molecular biology, physiology, and pathophysiology of the H(V) family. Physiol Rev 93:599, 2013.

Fry AC, Karet FE: Inherited renal acidoses. Physiology (Bethesda) 22:202, 2007.

Hamm L, Hering-Smith KS, Nakhoul NL: Acid-base and potassium homeostasis. Semin Nephrol 33:257, 2013.

Haque SK, Ariceta G, Batlle D: Proximal renal tubular acidosis: a not so rare disorder of multiple etiologies. Nephrol Dial Transplant 27:4273, 2012.

Igarashi I, Sekine T, Inatomi J, Seki G: Unraveling the molecular pathogenesis of isolated proximal renal tubular acidosis. J Am Soc Nephrol 13:2171, 2002.

Kraut JA, Madias NE: Differential diagnosis of nongap metabolic acidosis: value of a systematic approach. Clin J Am Soc Nephrol 7:671, 2012.

Laffey JG, Kavanagh BP: Hypocapnia. N Engl J Med 347:43, 2002.

Purkerson JM, Schwartz GJ: The role of carbonic anhydrases in renal physiology. Kidney Int 71:103, 2007.

Vandenberg RJ, Ryan RM: Mechanisms of glutamate transport. Physiol Rev 93:1621, 2013.

Wagner CA, Finberg KE, Breton S, et al: Renal vacuolar H^+-ATPase. Physiol Rev 84:1263, 2004.

Weiner ID, Verlander JW: Role of NH_3 and $NH4^-$ transporters in renal acid-base transport. Am J Physiol Renal Physiol 300:F11, 2011.



Medicamentele diuretice, bolile rinichiului

MEDICAMENTELE DIURETICE ȘI MECANISMELE LOR DE ACȚIUNE

Așa cum sugerează și denumirea, un agent diuretic este o substanță care determină creșterea debitului urinar. Majoritatea diureticelor determină de asemenea creșterea excreției urinare de solvați, în special a ionilor de sodiu și clor. De fapt, cea mai mare parte a medicamentelor diuretice utilizate în practica medicală acționează prin diminuarea reabsorbției tubulare a sodiului, care conduce la natriureză (creșterea excreției de sodiu), iar natriureza determină diureză (creșterea excreției de apă). Așadar, de cele mai multe ori, creșterea eliminării renale de apă este secundară inhibiției reabsorbției tubulare a sodiului, deoarece sodiul rămas în lumenul tubular induce prin mecanism osmotic scăderea reabsorbției apei din tubulii renali. Deoarece reabsorbția tubulară a multor tipuri de solvați, de exemplu ionii de potasiu, clor, magneziu și calciu, este de asemenea influențată secundar de reabsorbția ionilor de sodiu, numeroase medicamente diuretice determină și creșterea excreției urinare a acestora.

În practica medicală, agenții diuretici sunt utilizați cel mai frecvent cu scopul de a reduce volumul lichidului extracelular, în special în afecțiunile asociate cu edem și hipertensiune. După cum s-a discutat în Capitolul 25, efectul principal al pierderii de sodiu din organism este reprezentat de scăderea volumului lichidului extracelular; ca urmare, diureticele sunt cel mai frecvent administrate în afecțiunile asociate cu creșterea volumului lichidului extracelular.

Anumite medicamente diuretice pot produce creșterea de peste 20 de ori a debitului urinar la numai câteva minute de la administrare. Însă, efectul majorității diureticelor asupra excreției hidro-saline renale scade în decurs de câteva zile (**Figura 32-1**). Aceasta este consecința activării unor mecanisme compensatorii de către scăderea volumului extracelular. De exemplu, scăderea volumului lichidului extracelular conduce la scăderea presiunii arteriale și a ratei de filtrare glomerulară (RFG), în timp ce produce creșterea secreției de renină și a formării de angiotensină II; toate aceste răspunsuri devin în final mai puternice decât efectele agentului diuretic asupra debitului urinar. Astfel, în condiții normale, debitul urinar devine egal cu aportul lichidian, însă numai după scăderea presiunii arteriale și a volumului lichidului extracelular, efectul final fiind de ameliorare a hipertensiunii și edemului care au impus inițial utilizarea diureticelor.

Numeroasele medicamente diuretice disponibile pentru utilizare clinică au diferite mecanisme de acțiune, și prin urmare inhibă procesul de reabsorbție la nivelul unor segmente tubulare diferite ale nefronului. **Tabelul 32-1** prezintă diferitele clase de diuretice și mecanismele de acțiune ale acestora.

DIURETICELE OSMOTICE DETERMINĂ SCĂDEREA REABSORBȚIEI TUBULARE A APEI PRIN CREȘTEREA PRESIUNII OSMOTICE A LICHIDULUI TUBULAR

Introducerea în circulația sangvină a unor substanțe care nu sunt reabsorbite cu ușurință din tubulii renali, precum uree, manitol sau sucroză, conduce la creșterea marcată a concentrației moleculelor osmotic active din lumenul tubular. Presiunea osmotică a acestor solvați reduce reabsorbția apei, efect urmat de eliminarea în urină a unor cantități mari de apă.

De asemenea, în anumite afecțiuni asociate cu prezența în tubulii renali a unor cantități crescute de solvați care nu sunt reabsorbiți este eliminat un volum crescut de urină. De exemplu, atunci când la pacienții cu diabet zaharat concentrația glucozei sangvine crește marcat, cantitatea de glucoză din filtratul glomerular depășește capacitatea de reabsorbție a tubulilor (altfel spus, depășește *capacitatea maximă de transport* al glucozei). La glicemii care depășesc valoarea de 250 mg/dl, din tubulii renali este reabsorbită numai o mică fracțiune din surplusul de glucoză; surplusul de glucoză rămâne în lumenul tubular, acționează asemeni unui diuretic osmotic și induce eliminarea urinară rapidă de lichid. Așadar, unul dintre simptomele clasice ale diabetului zaharat necontrolat este *poliuria* (eliminare crescută de urină), care este echilibrată prin creșterea aportului lichidian (*polidipsie*) secundară deshidratării, creșterii osmolarității lichidului extracelular și a activării consecutive a mecanismului de control al senzației de sete.

DIURETICELE „DE ANSĂ" REDUC REABSORBȚIA ACTIVĂ A IONILOR DE SODIU, CLOR ȘI POTASIU LA NIVELUL SEGMENTULUI GROS AL BRAȚULUI ASCENDENT AL ANSEI HENLE

Furosemidul, acidul etacrinic și *bumetanidul* reprezintă diuretice cu acțiune intensă care acționează la nivelul segmentului gros al brațului ascendent al ansei Henle și

determină scăderea reabsorbției active prin blocarea mecanismului de cotransport 1-sodiu, 2-clor, 1-potasiu, localizat în membrana luminală a celulelor epiteliale tubulare. Acești agenți se numără printre cele mai puternice diuretice utilizate în practica clinică.

Prin blocarea mecanismului activ de cotransport sodiu-clor-potasiu de la nivelul membranei luminale a celulelor epiteliale din ansa Henle, diureticele de ansă induc creșterea excreției urinare de sodiu, clor, potasiu și alți electroliți, dar și creșterea excreției de apă, prin două efecte: (1) determină creșterea marcată a cantităților de solvați care ajung în segmentele distale ale nefronilor, iar la acest nivel solvații acționează asemeni unor agenți osmotici, împiedicând și reabsorbția apei; și (2) afectează funcționarea mecanismului multiplicator prin contracurent prin diminuarea reabsorbției ionilor din ansa Henle în interstițiul medular, astfel încât se produce scăderea osmolarității lichidului interstițial din medulara renală. Ca urmare, diureticele de ansă afectează capacitatea rinichilor de a concentra sau de a dilua urina. Procesul de diluție este afectat deoarece inhibiția reabsorbției de sodiu și clor la nivelul ansei Henle conduce la amplificarea excreției acestor tipuri de ioni, asociată cu excreția unei cantități crescute de apă. Afectarea procesului de concentrare a urinei este secundară reducerii concentrației acestor ioni în lichidul interstițial din medulara renală, cu scăderea consecutivă a osmolarității medularei renale. În consecință, reabsorbția lichidului din ductele colectoare se reduce, astfel încât capacitatea maximă a rinichilor de a concentra urina scade marcat. În plus, reducerea osmolarității lichidului interstițial din medulara renală conduce la diminuarea reabsorbției apei din brațul descendent al ansei Henle. Ca urmare a tuturor acestor efecte, în urină se elimină 20-30% din filtratul glomerular, astfel încât în condiții acute debitul urinar poate fi de până la 25 de ori mai mare decât în mod normal timp de cel puțin câteva minute.

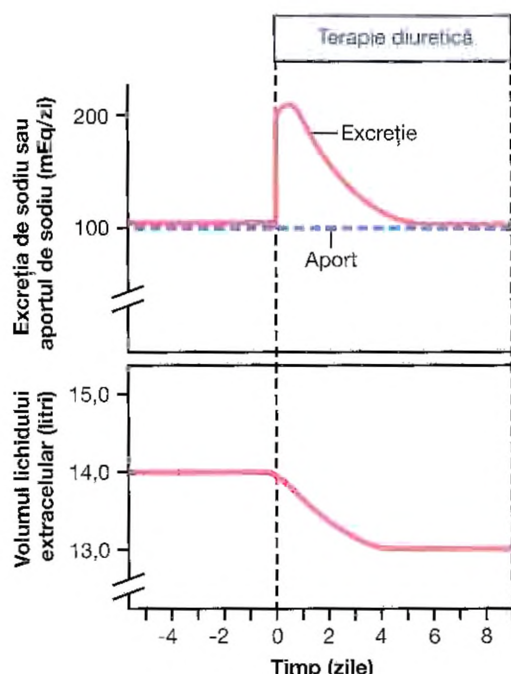


Figura 32-1. Excreția de sodiu și volumul lichidului extracelular în timpul administrării unui agent diuretic. Creșterea imediată a excreției de sodiu este însoțită de scăderea volumului lichidului extracelular. Dacă aportul de sodiu este menținut constant, mecanismele compensatorii readuc în final excreția de sodiu la un nivel egal cu aportul, astfel încât homeostazia sodiului este restabilită.

DIURETICELE TIAZIDICE INHIBĂ REABSORBȚIA SODIU-CLOR LA NIVELUL SEGMENTELOR PROXIMALE ALE TUBULILOR DISTALI

Derivații de tiazidă, de exemplu clorotiazida, acționează în principal la nivelul segmentelor proximale ale tubulilor distali și blochează mecanismul de cotransport sodiu-clor din membrana luminală a celulelor tubulare. În condiții favorabile, acești agenți determină eliminarea urinară a 5-10% din filtratul

Tabelul 32-1 Clasele de diuretice, mecanismele lor de acțiune și segmentele tubulare țintă

Clasă de diuretic	Mecanism de acțiune	Situs de acțiune la nivel tubular
Diuretice osmotice (manitol)	Inhibă reabsorbția apei și a solvaților prin creșterea osmolarității lichidului tubular	În principal la nivelul tubulilor proximali
Diuretice de ansă (furosemid, bumetanid)	Inhibă cotransportul Na^+-K^+-Cl^- în membrana luminală	Segmentul gros al brațului ascendent al ansei Henle
Diuretice tiazidice (hidroclorotiazidă, clortalidonă)	Inhibă cotransportul Na^+-Cl^- în membrana luminală	Segmentele proximale ale tubulilor distali
Inhibitori ai anhidrazei carbonice (acetazolamidă)	Inhibă secreția de H^+ și reabsorbția de HCO_3^-, care scade reabsorbția de Na^+	Tubulii proximali
Antagoniști ai aldosteronului (spironolactonă, eplerenonă)	Inhibă acțiunea aldosteronului asupra receptorilor tubulari, scade reabsorbția de Na^+ și scade secreția de K^+	Tubulii colectori
Blocante ale canalelor de sodiu (triamteren, amilorid)	Blochează pătrunderea Na^+ în canalele de sodiu ale membranei luminale, scade reabsorbția de Na^+ și secreția de K^+	Tubulii colectori

glomerular. La nivelul tubulilor distali este în mod normal reabsorbită aceeași fracțiune din cantitatea filtrată de sodiu.

INHIBITORII ANHIDRAZEI CARBONICE BLOCHEAZĂ REABSORBȚIA SODIU-BICARBONAT LA NIVELUL TUBULILOR PROXIMALI

Acetazolamida inhibă enzima *anhidrază carbonică*, care deține un rol cheie în procesul de reabsorbție a bicarbonatului (HCO_3^-) la nivelul tubulilor proximali, după cum s-a discutat în Capitolul 31. Anhidraza carbonică este prezentă în cantitate mare în celulele tubulilor proximali, care reprezintă principalul segment țintă al inhibitorilor anhidrazei carbonice. De asemenea, enzima este prezentă în cantitate mai mică și în alte celule tubulare, de exemplu în celulele intercalate din tubulii colectori.

Deoarece secreția ionilor de hidrogen (H^+) și reabsorbția HCO_3^- la nivelul tubulilor proximali reprezintă procese cuplate cu reabsorbția ionilor de sodiu prin mecanismul de contra-transport sodiu-hidrogen din membrana luminală, diminuarea reabsorbției de HCO_3^- conduce și la scăderea reabsorbției sodiului. Blocarea reabsorbției sodiului și HCO_3^- din lichidul tubular este urmată de persistența acestor ioni în filtratul tubular, unde acționează asemeni unor diuretice osmotice. În mod previzibil, unul dintre dezavantajele utilizării inhibitorilor de anhidrază carbonică este reprezentat de apariția unui grad de acidoză din cauza eliminării urinare excesive de HCO_3^-.

ANTAGONIȘTII RECEPTORILOR PENTRU MINERALOCORTICOIZI DETERMINĂ SCĂDEREA REABSORBȚIEI SODIULUI ȘI A SECREȚIEI POTASIULUI LA NIVELUL TUBULILOR COLECTORI

Spironolactona și *eplerenona* sunt antagoniști ai receptorilor pentru mineralocorticoizi care acționează competitiv cu aldosteronul la nivelul receptorilor din membrana celulelor epiteliale localizate în tubulii colectori, astfel încât determină scăderea reabsorbției sodiului și a secreției potasiului. În consecință, ionii de sodiu rămân în lumenul tubular și acționează asemeni unui diuretic osmotic, inducând atât creșterea excreției apei cât și a sodiului. Deoarece aceste medicamente blochează și efectul aldosteronului de stimulare a secreției tubulare a potasiului, ele determină de asemenea scăderea excreției de potasiu. Antagoniștii receptorilor pentru mineralocorticoizi induc și deplasarea ionilor de potasiu din celulele tubulare în lichidul extracelular. În unele cazuri se înregistrează creșterea marcată a concentrației extracelulare a potasiului. De aceea, spironolactona și alți antagoniști ai receptorilor pentru mineralocorticoizi sunt denumite *diuretice care economisesc potasiul*. Numeroase diuretice de alt tip amplifică excreția urinară de potasiu, spre deosebire de antagoniștii receptorilor pentru mineralocorticoizi, care „economisesc" potasiul.

DIURETICELE CARE BLOCHEAZĂ CANALELE DE SODIU DIN TUBULII COLECTORI DETERMINĂ SCĂDEREA REABSORBȚIEI SODIULUI

Amiloridul și *triamterenul* inhibă de asemenea reabsorbția sodiului și secreția potasiului la nivelul tubulilor colectori, la fel ca și spironolactona. Însă, la nivel celular, aceste medicamente acționează în mod direct și blochează pătrunderea ionilor de sodiu în canalele de sodiu din membrana luminală a celulelor epiteliale din tubulii colectori. Ca urmare a diminuării pătrunderii sodiului în celulele epiteliale, se reduce și transportul ionilor de sodiu la nivelul membranei bazo-laterale, iar astfel scade activitatea pompei sodiu-potasiu adenozin trifosfataza. Acest efect conduce la scăderea transportului în celule a ionilor de potasiu, iar în final la scăderea secreției de potasiu în lichidul tubular. Din acest motiv, blocantele canalelor de sodiu sunt de asemenea diuretice care economisesc potasiu, reducând excreția urinară a acestuia.

AFECȚIUNILE RENALE

Afecțiunile renale reprezintă unele dintre cele mai importante cauze de deces și incapacitate în numeroase țări ale lumii. De exemplu, s-a estimat că în 2014 peste 10% din adulții din Statele Unite ale Americii, adică peste 26 milioane de persoane, sufereau de afecțiuni renale cronice, iar insuficiența renală acută sau alte forme mai puțin severe de disfuncție renală afectează mult mai multe milioane de persoane.

Bolile renale grave pot fi împărțite în două categorii principale:

1. *Leziune renală acută (LRA)*, care se caracterizează prin suprimarea bruscă a funcțiilor renale într-un interval de timp de câteva zile; termenul de *insuficiență renală acută* este de obicei rezervat cazurilor de leziuni renale acute și severe caracterizate prin suprimarea bruscă și completă sau aproape completă a funcțiilor renale și necesită terapie de substituție renală, de exemplu dializă, după cum va fi discutat ulterior. Uneori LRA poate fi urmată de recuperare funcțională renală aproape în totalitate.
2. *Boala renală cronică (BRC)*, caracterizată prin diminuarea progresivă a funcțiilor renale, secundară afectării unui număr tot mai mare de nefroni.

În aceste două categorii principale sunt clasificate numeroase boli care afectează vasele sangvine renale, glomerulii, tubulii renali, interstițiul renal sau segmente extrarenale ale tractului urinar, care includ ureterele și vezica urinară. În acest capitol sunt abordate tulburările fiziologice specifice care apar în unele dintre cele mai importante tipuri de afecțiuni renale.

LEZIUNEA RENALĂ ACUTĂ

Cauzele LRA pot fi împărțite în trei categorii principale:

1. LRA cauzată de scăderea aportului sangvin renal; aceasta este denumită frecvent *LRA prerenală*, pentru

a sugera că anomalia este localizată la nivelul unei structuri situate înainte de rinichi. De exemplu, LRA prerenală poate fi cauzată de insuficiența cardiacă asociată cu reducerea debitului cardiac și scăderea consecutivă a presiunii arteriale, sau de afecțiuni asociate cu scăderea volumului sangvin și hipotensiune arterială, de exemplu episoadele hemoragice severe.

2. *LRA de cauză intrarenală*, cauzată de tulburări produse la nivelul rinichilor, inclusiv cele care afectează vasele renale, glomerulii sau tubulii renali.
3. *LRA postrenală*, cauzată de obstrucția sistemului colector urinar la orice nivel între calice și vezica urinară. Cele mai frecvente cauze ale obstrucției extrarenale a tractului urinar sunt reprezentate de calculii renali formați prin precipitarea calciului, uratului sau cistinei.

LEZIUNEA RENALĂ ACUTĂ PRERENALĂ CAUZATĂ DE SCĂDEREA FLUXULUI SANGVIN RENAL

În mod normal, aportul sangvin renal este abundent, având valoarea de aproximativ 1100 ml/min, sau între 20 și 25% din debitul cardiac. Irigația renală bogată asigură o cantitate suficientă de plasmă necesară pentru susținerea ratei înalte de filtrare glomerulară, care are rol important în reglarea eficientă a volumelor compartimentelor lichidiene și a concentrațiilor solvaților. Ca urmare, scăderea fluxului sangvin renal este de obicei însoțită de diminuarea RFG și de reducerea excreției urinare de apă și solvați. În consecință, afecțiunile care determină scăderea acută a fluxului sangvin renal conduc de obicei la *oligurie*, care semnifică scăderea debitului urinar sub nivelul aportului de apă și solvați. Aceasta conduce la acumularea de apă și solvați în lichidele organismului. Dacă reducerea fluxului sangvin renal este marcată, se poate ajunge la *anurie*, adică întreruperea completă a debitului urinar.

Atât timp cât fluxul sangvin renal nu scade sub 20-25% din valoarea normală, LRA este de obicei reversibilă în situațiile în care cauza ischemiei este corectată înainte de apariția leziunilor celulelor renale. Spre deosebire de alte țesuturi, rinichii pot face față unei scăderi prelungite a fluxului sangvin înainte de apariția leziunilor celulelor renale. Aceasta se datorează faptului că odată cu scăderea fluxului sangvin renal se înregistrează și diminuarea RFG și a cantității de clorură de sodiu filtrată glomerular (scade de asemenea și filtrarea apei și a altor electroliți). Efectele conduc la reducerea cantității de clorură de sodiu care trebuie reabsorbită din lumenul tubular, cu scăderea intensității acestui proces, care la nivelul rinichilor normali consumă cea mai mare cantitate de energie și oxigen. Ca urmare, atunci când fluxul sangvin și RFG scad, se reduce și consumul renal de oxigen. Pe măsură ce RFG se apropie de valoarea zero, consumul de oxigen al rinichilor se apropie de valoarea necesară pentru menținerea viabilității celulelor tubulare renale atunci când reabsorbția sodiului este nulă. Dacă fluxul sangvin scade sub această valoare bazală, care de obicei reprezintă între 20 și 25% din fluxul sangvin renal normal, celulele renale devin hipoxice, iar dacă scăderea fluxului sangvin se prelungește, apar leziuni ale celulelor renale sau chiar necroza ischemică a acestora, în special ale celulelor epiteliale tubulare.

În cazul în care cauza LRA prerenale nu este corectată, iar ischemia renală persistă mai mult de câteva ore, acest tip de insuficiență renală poate evolua către LRA de cauză intrarenală, după cum se va vedea ulterior. Scăderea acută a fluxului sangvin renal reprezintă o cauză comună de LRA la pacienții spitalizați, în special la cei cu leziuni severe persistente. În **Tabelul 32-2** sunt prezentate unele dintre cauzele frecvente ale scăderii fluxului sangvin renal și ale LRA prerenale.

Tabelul 32-2 Unele cauze ale leziunii renale acute prerenale

Depleție intravasculară de volum
Hemoragie (traumatisme, intervenții chirurgicale, postpartum, gastrointestinală)
Diaree sau vomă
Arsuri
Insuficiență cardiacă
Infarct miocardic
Leziuni valvulare
Vasodilatație periferică cu hipotensiune consecutivă
Șoc anafilactic
Anestezie
Sepsis, infecții severe
Tulburări primare de hemodinamică renală
Stenoză de arteră renală, embolie de arteră renală, sau tromboză de arteră sau venă renală

Tabelul 32-3 Unele cauze ale leziunii renale acute intrarenale

Leziuni ale vaselor mici și/sau ale glomerulilor
Vasculită (poliarterita nodoasă)
Emboli de colesterol
Hipertensiune malignă
Glomerulonefrită acută
Leziuni ale celulelor epiteliale tubulare (necroză tubulară)
Necroză tubulară acută secundară ischemiei
Necroză tubulară acută secundară acțiunii unor toxine (metale grele, etilen glicol, insecticide, ingestia de ciuperci otrăvitoare, tetraclorură de carbon)
Leziuni interstițiale renale
Pielonefrită acută
Nefrită interstițială alergică acută

LEZIUNEA RENALĂ ACUTĂ INTRARENALĂ CAUZATĂ DE AFECȚIUNI LOCALIZATE LA NIVELUL RINICHILOR

Tulburările renale care determină scăderea acută a debitului urinar se încadrează în categoria generală a *LRA intrarenale.* Această categorie de LRA poate fi subîmpărțită în (1) afecțiuni care determină leziuni ale capilarelor glomerulare sau ale altor vase renale de calibru redus, (2) afecțiuni asociate cu leziuni ale epiteliului tubulilor renali și (3) afecțiuni care produc leziuni ale interstițiului renal. Acest tip de clasificare se referă la localizarea primară a leziunilor, însă deoarece vascularizația renală și sistemul tubular renal sunt interdependente din punct de vedere funcțional, leziunile vaselor renale pot conduce la leziuni tubulare, iar afectarea primară a tubulilor poate determina leziuni ale vaselor sangvine renale. Unele dintre cauzele leziunii renale acute intrarenale sunt enumerate în **Tabelul 32-3**.

Leziunea renală acută cauzată de glomerulonefrită

Glomerulonefrita acută reprezintă un tip de *LRA intrarenală* cauzată de obicei de o reacție imunologică anormală care conduce la apariția unor leziuni glomerulare. La aproximativ 95% dintre pacienții cu această boală, leziunile glomerulilor produc după 1-3 săptămâni de la producerea unei infecții situată la distanță în organism, infecție cauzată frecvent de anumite tipuri de streptococi de grup A beta-hemolitici. Infecția poate fi reprezentată de faringită streptococică, angină streptococică sau chiar de o infecție streptococică a tegumentului. Însă cauza care determină apariția leziunilor renale nu este reprezentată de infecția propriu-zisă. În schimb, după câteva săptămâni, pe măsură ce se formează anticorpi împotriva antigenelor streptococice, interacțiunile de tip antigen-anticorp conduc la formarea unor complexe imune insolubile care sunt reținute la nivelul glomerulilor, acumulându-se în special la nivelul membranei bazale glomerulare.

După depunerea complexelor imune în glomeruli, multe dintre celulele glomerulare încep să prolifereze, în special celulele mezangiale care sunt localizate între endoteliul și epiteliul glomerular. În plus, la nivelul glomerulilor sunt reținute și numeroase leucocite. Această reacție inflamatorie anulează funcționalitatea unui număr mare de glomeruli, iar cei care rămân funcționali devin de obicei foarte permeabili, astfel încât la nivelul lor are loc difuziunea proteinelor și a eritrocitelor din sângele capilarelor glomerulare în filtratul glomerular. În cazurile severe se ajunge la suprimarea completă sau aproape completă a procesului de filtrare glomerulară.

Inflamația glomerulară acută dispare de obicei după aproximativ 2 săptămâni, iar la majoritatea pacienților funcția renală se normalizează aproape complet pe parcursul următoarelor câteva săptămâni până la câteva luni. Uneori însă leziunile glomerulare sunt ireversibile, iar la un mic procentaj dintre pacienți deteriorarea progresivă a funcțiilor renale continuă indefinit, conducând la BRC, după cum se va vedea ulterior în acest capitol.

Necroza tubulară determină leziune renală acută

O altă cauză a insuficienței renale acute intrarenale este reprezentată de *necroza tubulară,* care semnifică distrucția celulelor epiteliale ale tubulilor renali. Unele cauze frecvente ale necrozei tubulare sunt (1) ischemia severă și aportul inadecvat de oxigen și elemente nutritive la nivelul celulelor epiteliale tubulare și (2) otrăvurile, toxinele sau medicamentele care distrug celulele epiteliale tubulare.

Necroza tubulară acută cauzată de ischemia renală severă. Ischemia renală severă poate fi secundară șocului circulator sau oricărei alte tulburări care determină scăderea marcată a aportului sangvin renal. Dacă ischemia este suficient de gravă și determină afectarea prelungită a aportului normal de substanțe nutritive și oxigen la nivelul celulelor epiteliale tubulare renale, se produc leziuni ale celulelor epiteliale iar în final se poate ajunge la distrucția acestora. În această situație, celulele tubulare de la nivelul a numeroși nefroni se „descuamează" și obstruează lumenul tubular, astfel încât fluxul urinar în acești tubuli devine nul; atât timp cât lumenul tubular este obstruat, fluxul lichidian tubular în nefronii afectați rămâne nul chiar dacă fluxul sangvin renal revine la normal. După cum s-a discutat anterior în acest capitol, cele mai frecvente cauze ale leziunilor ischemice ale epiteliului tubular sunt reprezentate de cauzele prerenale ale LRA care sunt asociate cu șoc circulator.

Necroza tubulară acută cauzată de toxine sau medicamente. Există o listă extensivă care cuprinde otrăvuri și medicamente cu efect toxic renal, care pot produce leziuni ale epiteliului tubular și LRA consecutivă. Unele dintre acestea sunt *tetraclorura de carbon, metalele grele* (de exemplu mercurul și plumbul), *etilen glicolul* (care este o componentă majoră a antigelului), diferite *insecticide,* unele *medicamente* utilizate ca antibiotice (de exemplu tetraciclinele) sau ca agenți antineoplazici (de exemplu *cisplatinul*). Fiecare dintre aceste substanțe are un efect toxic specific asupra celulelor epiteliale tubulare renale, efect care conduce la necroza acestora. Ca urmare, celulele epiteliale se desprind de pe membrana bazală și determină obstrucția tubulilor renali. În anumite situații se produce și distrucția membranei bazale. Dacă membrana bazală rămâne intactă, pe suprafața acesteia se pot dezvolta celule epiteliale tubulare noi, astfel încât procesul de reparare tubulară este complet în 10-20 de zile.

LEZIUNEA RENALĂ ACUTĂ POSTRENALĂ CAUZATĂ DE ANOMALII ALE TRACTULUI URINAR INFERIOR

Există numeroase anomalii ale tractului urinar inferior care pot conduce la obstrucția parțială sau totală a fluxului urinar, astfel încât se ajunge la LRA chiar dacă fluxul sangvin renal și alte funcții renale sunt inițial normale. Dacă debitul urinar al unui rinichi se reduce, nu se înregistrează modificări importante ale compoziției lichidelor organismului, deoarece

debitul urinar al rinichiului controlateral indemn crește suficient de mult pentru a menține la niveluri relativ normale atât concentrațiile extracelulare ale electroliților și solvaților, cât și volumul lichidului extracelular. În acest tip de insuficiență renală, dacă într-un interval de câteva ore este corectată cauza principală a dezechilibrului, funcțiile normale ale rinichilor se recuperează integral. Însă obstrucția cronică a tractului urinar, cu durata de câteva zile sau săptămâni, poate conduce la apariția unor leziuni renale ireversibile. Unele dintre cauzele LRA de cauză postrenală sunt (1) obstrucția bilaterală a ureterelor sau a pelvisurilor renale, cauzată de calculi de dimensiuni mari sau de cheaguri sangvine, (2) obstrucția produsă la nivelul vezicii urinare și (3) obstrucția uretrei.

EFECTELE FIZIOLOGICE ALE LEZIUNII RENALE ACUTE

Un efect fiziologic major al insuficienței renale acute este reprezentat de retenția de apă, produși finali de metabolism și electroliți în circulația sangvină și în lichidul extracelular. Aceasta conduce la supraîncărcare cu apă și sare, iar ulterior la apariția edemelor și a hipertensiunii. Însă, la pacienții cu LRA, retenția excesivă de potasiu reprezintă principala amenințare, deoarece creșterea concentrației plasmatice a potasiului (hiperpotasemia) peste valoarea de 8 mEq/l (care este de numai două ori mai mare decât valoarea normală) poate fi letală. Deoarece rinichii nu pot excreta cantități suficiente de ioni de hidrogen, la pacienții cu LRA se dezvoltă acidoză metabolică, care la rândul ei poate fi letală și în plus agravează hiperpotasemia.

În cazurile cele mai grave de LRA se produce anurie totală. Dacă funcțiile renale nu sunt restabilite, sau dacă nu este inițiată dializa pentru eliminarea din organism a surplusului de apă, electroliți și produși finali de metabolism, pacientul va deceda într-un interval cuprins între 8 și 14 zile. Alte efecte ale scăderii debitului urinar, precum și tratamentul prin dializă, sunt abordate în subcapitolele următoare, în relație cu BRC.

BOALA RENALĂ CRONICĂ SE ASOCIAZĂ FRECVENT CU REDUCEREA IREVERSIBILĂ A NUMĂRULUI DE NEFRONI FUNCȚIONALI

BRC este definită prin prezența leziunilor renale sau a scăderii RFG timp de cel puțin 3 luni. BRC este cauzată de distrugerea progresivă și ireversibilă a numeroși nefroni funcționali. Adeseori nu se înregistrează manifestări clinice semnificative până când numărul nefronilor funcționali nu scade la cel puțin 70-75% din valoarea normală. De fapt, concentrațiile sangvine ale majorității electroliților și volumele compartimentelor lichidiene ale organismului sunt menținute la valori relativ normale atât timp cât numărul nefronilor funcționali este mai mare de 20-25% din valoarea normală.

În **Tabelul 32-4** sunt prezentate unele dintre cele mai importante cauze ale BRC. În general, BRC este cauzată, la fel ca și LRA, de leziuni ale vaselor sangvine renale, ale glomerulilor, tubulilor renali, interstițiului renal și ale tractului urinar inferior. Deși există numeroase afecțiuni care pot conduce la BRC, rezultatul final este practic același - reducerea numărului de nefroni funcționali.

Tabelul 32-4 Unele cauze ale bolii renale cronice

Tulburări metabolice
Diabet zaharat
Obezitate
Amiloidoză
Hipertensiune arterială
Afecțiuni ale vaselor renale
Ateroscleroză
Nefroscleroză - hipertensiune
Afecțiuni imunologice
Glomerulonefrită
Poliarterită nodoasă
Lupus eritematos
Infecții
Pielonefrită
Tuberculoză
Afecțiuni primare ale tubulilor renali
Nefrotoxine (analgezice, metale grele)
Obstrucția tractului urinar
Calculi renali
Hipertrofie de prostată
Constricție uretrală
Afecțiuni congenitale
Boală polichistică renală
Absența congenitală a parenchimului renal (hipoplazie renală)

CERCUL VICIOS FORMAT ÎN BOALA RENALĂ CRONICĂ CE CONDUCE LA STADIUL FINAL AL BOLII RENALE

În unele cazuri, o afecțiune renală inițială poate conduce la deteriorarea progresivă a funcției renale și la distrugerea treptată a nefronilor, care în timp devine atât de severă încât necesită instituirea dializei sau efectuarea unui transplant renal pentru a asigura supraviețuirea pacientului. Această ultimă etapă evolutivă a bolii este denumită *stadiul final al bolii renale (ESRD, end-stage renal disease).*

Studiile experimentale efectuate la animale au demonstrat că îndepărtarea pe cale chirurgicală a unor zone întinse ale parenchimului renal determină inițial producerea unor modificări adaptative ale nefronilor restanți, la nivelul cărora se înregistrează creșterea fluxului sangvin, a RFG și a debitului urinar. Mecanismele exacte responsabile pentru producerea acestor modificări nu sunt complet elucidate, însă acestea

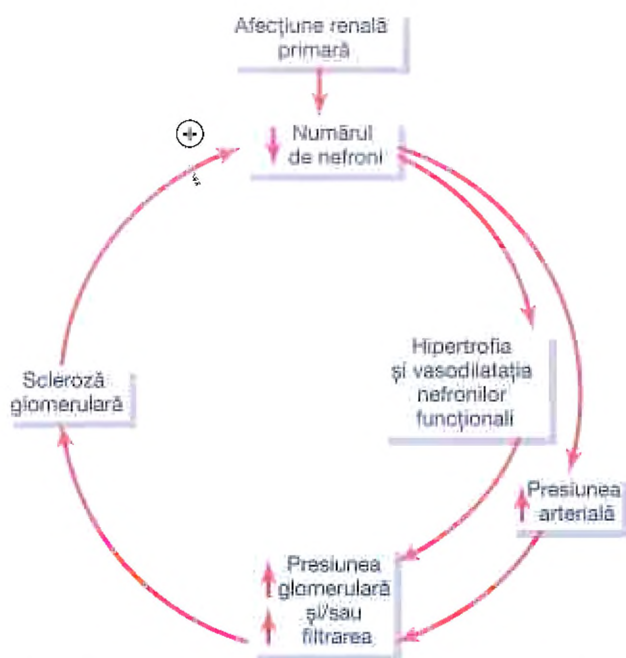


Figura 32-2. Cercul vicios care poate fi inițiat de o afecțiune renală primară. Distrugerea nefronilor cauzată de afecțiunea renală primară conduce la creșterea presiunii și a fluxului glomerular în capilarele glomerulare restante, efecte care în timp determină la rândul lor producerea de leziuni ale acestor capilare „normale", cu dezvoltarea sclerozei progresive și distrugerea în final a glomerulilor funcționali.

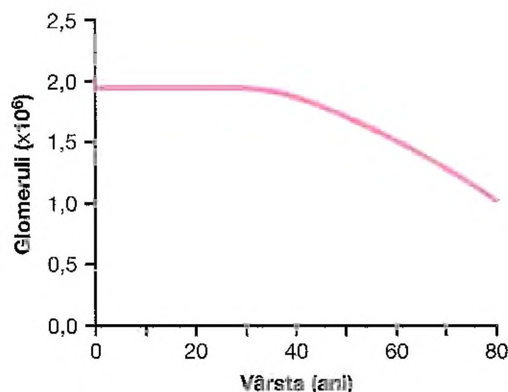


Figura 32-3. Efectul îmbătrânirii asupra numărului de glomeruli funcționali.

Tabelul 32-5 Cele mai frecvente cauze ale stadiului final al bolii renale (ESRD)

Cauză	% din totalul pacienților cu ESRD
Diabet zaharat	45
Hipertensiune arterială	27
Glomerulonefrită	8
Boală renală polichistică	2
Altele / necunoscute	18

implică atât hipertrofia nefronilor (creșterea diferitelor structuri ale nefronilor restanți), cât și modificări funcționale care scad rezistența vasculară și reabsorbția tubulară. Aceste modificări adaptative permit organismului să excrete cantități normale de apă și solvați chiar și atunci când parenchimul renal se reduce la numai 20-25% din volumul normal. Însă, pe parcursul mai multor ani, modificările funcționale renale pot induce leziuni secundare ale nefronilor restanți, în particular leziuni glomerulare.

Cauza producerii acestor leziuni secundare nu este cunoscută, însă unii cercetători consideră că ele sunt determinate de creșterea presiunii sau de distensia glomerulilor restanți, efecte cauzate de vasodilatația funcțională sau de creșterea presiunii sangvine. Se presupune că hipertensiunea cronică și distensia arteriolelor mici și a capilarelor glomerulare determină apariția sclerozei acestor vase (înlocuirea țesutului normal cu țesut conjunctiv). Leziunile sclerotice produc în final obstrucție glomerulară, urmată de diminuarea funcției renale și de accentuarea modificărilor adaptative la nivelul nefronilor restanți, astfel încât se formează un cerc vicios lent progresiv care conduce la instalarea stadiului final al bolii renale (**Figura 32-2**). Unica metodă dovedită de încetinire a ratei deteriorării funcțiilor renale este reprezentată de reducerea presiunii arteriale și a presiunii hidrostatice glomerulare, în special prin utilizarea unor medicamente precum inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei sau antagoniștii receptorilor angiotensinei II.

În **Tabelul 32-5** sunt prezentate cele mai frecvente cauze ale ESRD. La începutul anilor 1980 se presupunea că cea mai frecventă cauză inițială a ESRD era reprezentată de *glomerulonefrită*, cu toate formele variate ale acesteia. În ultimii ani s-a stabilit că principalele cauze ale ESRD sunt *diabetul zaharat* și *hipertensiunea arterială*, care sunt responsabile pentru aproximativ 70% din toate cazurile de ESRD.

Creșterea ponderală excesivă (obezitatea) pare a fi cel mai important factor de risc pentru aceste două cauze principale ale ESRD - diabetul zaharat și hipertensiunea arterială. După cum se va vedea în Capitolul 79, diabetul zaharat de tip 2, care se află în asociere strânsă cu obezitatea, reprezintă aproximativ 90% din toate cazurile de diabet zaharat. Creșterea excesivă a greutății corporale este și una dintre cauzele principale ale hipertensiunii arteriale esențiale, reprezentând până la 65-75% din riscul de apariție a hipertensiunii arteriale la persoanele adulte. Pe lângă favorizarea apariției leziunilor renale secundare diabetului zaharat și hipertensiunii arteriale, obezitatea poate avea efecte aditive sau sinergice, contribuind la agravarea disfuncției renale la pacienții cu o afecțiune renală preexistentă.

LEZIUNILE VASELOR RENALE REPREZINTĂ O CAUZĂ A BOLII RENALE CRONICE

Numeroase tipuri de leziuni vasculare pot conduce la ischemie renală și la necroza țesutului renal. Cele mai frecvente sunt următoarele (1) *ateroscleroza* arterelor renale de calibru mare,

asociată cu micșorarea progresivă a lumenului arterial secundară sclerozei; (2) *hiperplazia fibromusculară* a uneia sau mai multor artere mari, care conduce de asemenea la ocluzie vasculară; și (3) *nefroscleroza*, cauzată de leziuni sclerotice ale arterelor de calibru mic, ale arteriolelor și capilarelor glomerulare.

Leziunile aterosclerotice sau hiperplazice ale arterelor mari afectează predominant unul dintre rinichi, astfel încât determină deteriorarea unilaterală a funcțiilor renale. După cum s-a discutat în Capitolul 19, hipertensiunea se dezvoltă atunci când o arteră renală este stenozată, iar artera renală controlaterală are calibru normal, condițiile fiziologice fiind similare celor întâlnite în hipertensiunea Goldblatt „birenală".

Nefroscleroza benignă, cea mai frecventă formă a afecțiunilor renale, este identificată la aproximativ 70% din examinările postmortem efectuate la indivizii decedați după vârsta de 60 de ani. Acest tip de leziune vasculară este întâlnită în arteriolele interlobulare de calibru redus și în arteriolele renale aferente. Se presupune că inițial are loc transsudarea plasmei prin intima vaselor sangvine. Procesul conduce la apariția unor depozite de fibrinoid la nivelul tunicii medii a acestor vase, urmată de îngroșarea progresivă a pereților vasculari și micșorarea consecutivă a diametrului luminal, uneori ajungându-se la ocluzie vasculară. Deoarece la nivelul acestor artere mici nu există circulație colaterală, ocluzia uneia sau mai multora dintre ele conduce la distrucția nefronilor asociați. Ca urmare, o mare parte a parenchimului renal este înlocuit cu cantități reduse de țesut fibros. Atunci când scleroza se produce la nivelul glomerulilor, afecțiunea este denumită *glomeruloscleroză*.

Nefroscleroza și glomeruloscleroza sunt întâlnite într-o oarecare măsură la majoritatea indivizilor cu vârstă peste patruzeci de ani, aceste leziuni fiind responsabile de scăderea cu aproximativ 10% a numărului nefronilor funcționali în fiecare decadă după vârsta de 40 de ani (**Figura 32-3**). Distrugerea glomerulilor și suprimarea funcțiilor nefronilor se reflectă în diminuarea progresivă a fluxului sangvin renal și a RFG. Chiar și la indivizii sănătoși, fără hipertensiune arterială sau diabet zaharat, fluxul plasmatic renal și RFG scad cu 40-50% până la vârsta de 80 de ani.

Frecvența și gravitatea nefrosclerozei și a glomerulosclerozei sunt amplificate marcat de *hipertensiunea arterială* și *diabetul zaharat*. De fapt, diabetul zaharat și hipertensiunea arterială reprezintă cele mai importante cauze ale bolii renale terminale, după cum s-a discutat anterior. Așadar, nefroscleroza benignă asociată cu hipertensiunea arterială severă poate conduce la apariția *nefrosclerozei maligne* rapid progresive. Caracteristicile histologice specifice ale nefrosclerozei maligne includ prezența unor depozite mari de fibrinoid la nivelul arteriolelor și îngroșarea progresivă a pereților acestor vase, urmată de apariția ischemiei severe a nefronilor afectați. Din motive necunoscute, incidența nefrosclerozei maligne și cea a glomerulosclerozei severe este semnificativ mai mare la persoanele de culoare decât la cele din rasa caucaziană (în ambele loturi subiecții aveau vârste aproximativ egale și grade similare de severitate a hipertensiunii arteriale sau diabetului zaharat).

LEZIUNILE GLOMERULARE REPREZINTĂ O CAUZĂ A BOLII RENALE CRONICE - GLOMERULONEFRITA

Glomerulonefrita cronică poate fi cauzată de mai multe afecțiuni care produc inflamație și leziuni ale capilarelor glomerulare. Spre deosebire de glomerulonefrita acută, glomerulonefrita cronică este o boală lent progresivă care conduce frecvent la insuficiență renală ireversibilă. Glomerulonefrita cronică poate fi o afecțiune renală primară, care urmează glomerulonefritei acute, sau poate fi secundară unor afecțiuni sistemice, precum *lupusul eritematos sistemic*.

În majoritatea cazurilor, glomerulonefrita cronică debutează prin acumularea unor complexe antigen-anticorp precipitate la nivelul membranei glomerulare. Spre deosebire de glomerulonefrita acută, infecțiile streptococice sunt responsabile numai pentru un mic procentaj din cazurile de glomerulonefrită cronică. Acumularea complexelor antigen-anticorp în membranele glomerulare produce inflamația și îngroșarea progresivă a membranelor, iar în final se ajunge la fibroză glomerulară. În stadiile avansate ale bolii se înregistrează scăderea marcată a coeficientului de filtrare glomerulară din cauza reducerii numărului de capilare glomerulare funcționale și a îngroșării membranelor glomerulare. În stadiile finale ale bolii, numeroși glomeruli sunt înlocuiți cu țesut fibros, astfel încât la nivelul lor nu se desfășoară procesul de filtrare.

LEZIUNILE INTERSTIȚIULUI RENAL REPREZINTĂ O CAUZĂ A BOLII RENALE CRONICE – NEFRITA INTERSTIȚIALĂ

Afectarea primară sau secundară a interstițiului renal este denumită *nefrită interstițială*. În general, aceasta poate fi cauzată de leziuni vasculare, glomerulare sau tubulare care conduc la distrugerea nefronilor, sau poate fi determinată de leziuni primare ale interstițiului renal produse de substanțe toxice, medicamente, sau infecții bacteriene.

Leziunile interstițiului renal cauzate de infecții bacteriene sunt cunoscute sub denumirea generică de *pielonefrită*. Infecția poate fi produsă de diferite tipuri de bacterii, însă agentul etiologic principal este *Escherichia coli*, care este prezentă în materiile fecale și poate contamina tractul urinar. Aceste bacterii ajung la nivelul rinichilor pe calea fluxului sangvin sau, mai frecvent, prin ascensionare de-a lungul ureterelor de la nivelul tractului urinar inferior.

Cu toate că în mod normal bacteriile sunt eliminate rapid din vezica urinară, există două afecțiuni clinice în care acest mecanism de protecție este afectat: (1) incapacitatea vezicii urinare de evacuare completă, astfel încât la finalul micțiunii în vezică rămâne un volum rezidual de urină și (2) prezența unei obstrucții a fluxului urinar. Atunci când bacteriile nu pot fi eliminate din vezica urinară, acestea se multiplică și produc inflamație vezicală cunoscută sub denumirea de *cistită*. Cistita poate rămâne localizată, fără ca inflamația să avanseze către rinichi, sau în unele cazuri bacteriile ajung să contamineze pelvisul renal din cauza unei afecțiuni asociate caracterizate prin refluxul urinei în uretere (unilateral sau bilateral) în

timpul micțiunii. Afecțiunea este denumită *reflux vezico-ureteral* și apare deoarece la nivelul peretelui vezicii urinare nu se produce închiderea orificiului ureteral în timpul micțiunii; în consecință, o parte din urina aflată în vezică este propulsată ascendent către rinichi, transportând astfel bacteriile la nivelul pelvisului renal și a medularei renale, unde inițiază inflamația și infecția asociate cu pielonefrita.

Pielonefrita debutează în medulara renală, astfel încât afectarea funcțiilor acestei zone este mai importantă decât afectarea funcțiilor corticalei renale, cel puțin în stadiile inițiale. Deoarece una dintre funcțiile principale ale medularei renale constă în asigurarea funcționării mecanismului prin contracurent cu rol în concentrarea urinei, la pacienții cu pielonefrită se constată frecvent incapacitatea de concentrare a urinei.

În cazurile cu pielonefrită cronică, invazia rinichilor de către bacterii nu conduce numai la leziuni ale interstițiului medular renal, ci și la apariția unor leziuni progresive ale tubulilor renali, glomerulilor și altor structuri renale. În consecință, o mare parte din parenchimul renal este distrusă, fiind urmată de instalarea BRC.

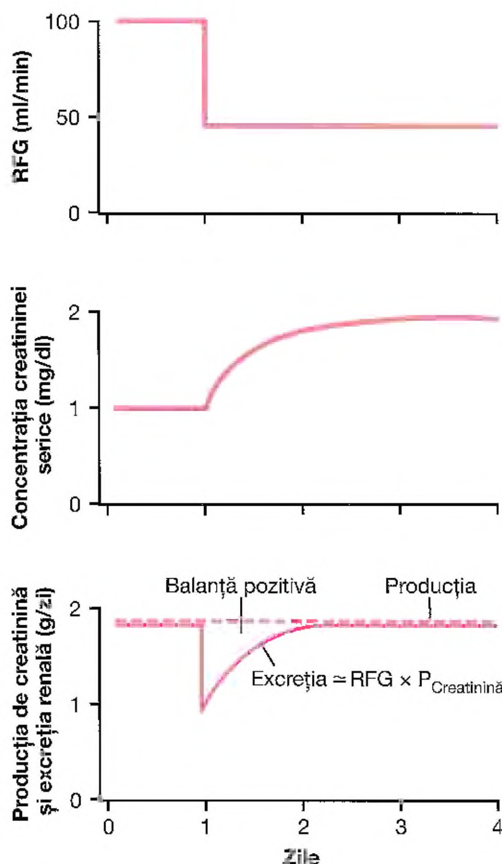


Figura 32-4. Efectul reducerii cu 50% a ratei de filtrare glomerulară (RFG) asupra concentrației plasmatice a creatininei și asupra ratei de excreție a creatininei atunci când rata de producție a creatininei rămâne constantă.

SINDROMUL NEFROTIC – EXCREȚIA URINARĂ DE PROTEINE SECUNDARĂ CREȘTERII PERMEABILITĂȚII GLOMERULARE

Numeroși pacienți cu afecțiuni renale dezvoltă *sindrom nefrotic*, care se caracterizează prin pierderea în urină a unor mari cantități de proteine plasmatice. În unele cazuri, această manifestare apare fără a se asocia cu alte tulburări majore evidente ale funcțiilor renale, însă de cele mai multe ori este însoțită de un grad variabil de BRC.

Pierderea urinară de proteine este cauzată de creșterea permeabilității membranei glomerulare. Ca urmare, orice afecțiune care induce creșterea permeabilității acestei membrane poate determina apariția sindromului nefrotic. Astfel de afecțiuni includ (1) *glomerulonefrita cronică*, care afectează în principal glomerulii și produce frecvent creșterea marcată a permeabilității membranei glomerulare; (2) *amiloidoza*, care se caracterizează prin depunerea la nivelul pereților vaselor sangvine a unei substanțe anormale de natură proteică (amiloid) urmată de apariția unor leziuni grave ale membranei bazale glomerulare; și (3) *sindromul nefrotic cu leziuni minime*, în care examinarea prin microscopie optică nu poate identifica nicio modificare patologică majoră a membranei capilarelor glomerulare. După cum s-a discutat în Capitolul 27, s-a constatat că nefropatia cu leziuni minime se asociază cu pierderea sarcinilor electrice negative care sunt prezente în mod normal la nivelul membranei bazale a capilarelor glomerulare. Studiile de imunologie au demonstrat prezența în anumite cazuri a unor reacții imunologice anormale, ceea ce sugerează că pierderea sarcinilor electrice negative poate fi consecința acțiunii anticorpilor asupra membranei bazale. Absența sarcinilor electrice negative de la nivelul membranei bazale permite traversarea cu ușurință a acestei membrane de către proteine, în special de albumină, deoarece electronegativitatea membranei bazale respinge în mod normal proteinele plasmatice care au încărcătură electrică negativă.

Nefropatia cu leziuni minime este întâlnită și la adulți, însă are incidență maximă la copiii cu vârste cuprinse între 2 și 6 ani. Creșterea permeabilității membranei capilarelor glomerulare permite uneori eliminarea urinară zilnică a unei cantități de până la 40 de grame de proteine plasmatice, ceea ce constituie o cantitate foarte mare în cazul copiilor mici. Ca urmare, la acești copii, concentrația proteinelor plasmatice scade frecvent sub valoarea de 2 g/dl, iar presiunea coloid-osmotică plasmatică scade de la valoarea normală de 28 mmHg la mai puțin de 10 mmHg. Această presiune coloid-osmotică foarte scăzută favorizează transsudarea unor cantități mari de lichid din capilare în spațiile interstițiale la nivelul întregului organism, urmată de apariția edemului sever, după cum s-a discutat în Capitolul 25.

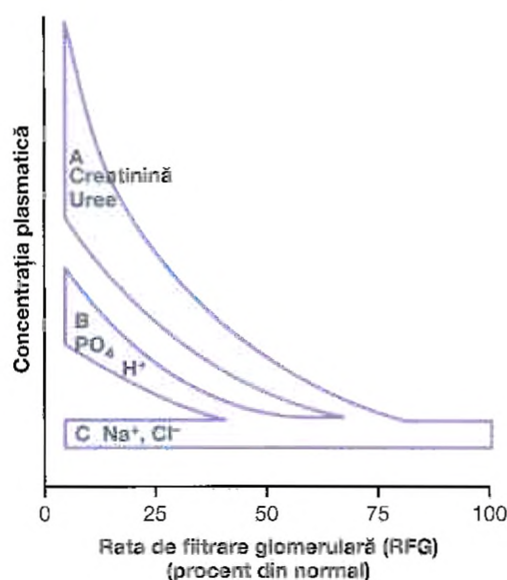


Figura 32-5. Tipare reprezentative de adaptare a funcției renale în insuficienta renală cronică, caracteristice unor tipuri diferite de solvați. Curba A prezintă variațiile aproximative ale concentrațiilor plasmatice ale solvaților care sunt filtrați și slab reabsorbiți, precum creatinina și ureea. Curba B ilustrează concentrațiile aproximative ale unor solvați precum ionii fosfat, urat și hidrogen. Curba C prezintă concentrațiile aproximative ale unor solvați precum ionii de sodiu și de clor.

Tabelul 32-6 Rata totală a excreției renale și rata excreției la nivelul unui nefron, în boala renală

	Normal	Pierderea a 75% nefroni
Număr de nefroni	2.000.000	500.000
RFG totală (ml/min)	125	40
RFG pentru un nefron (nl/min)	62,5	80
Volum excretat de toți nefronii (ml/min)	1,5	1,5
Volum excretat de un singur nefron (nl/min)	0,75	3,0

FUNCȚIONAREA NEFRONILOR ÎN BOALA RENALĂ CRONICĂ

Scăderea numărului de nefroni funcționali impune creșterea excreției de apă și solvați la nivelul nefronilor restanți. S-ar putea presupune că reducerea numărului de nefroni funcționali, care conduce la scăderea RFG, determină și diminuarea marcată a excreției renale de apă și solvați. Totuși, pacienții la care numărul nefronilor funcționali a scăzut cu până la 75-80% excretă cantități normale de apă și electroliți, fără acumularea în organism a unor cantități importante din aceste substanțe. Dacă însă numărul nefronilor scade în continuare, se ajunge la retenție de apă și electroliți, iar atunci când numărul nefronilor funcționali scade sub 5-10% din valoarea normală, se produce decesul.

Spre deosebire de electroliți, foarte mulți dintre produșii finali de metabolism, cum sunt ureea și creatinina, se

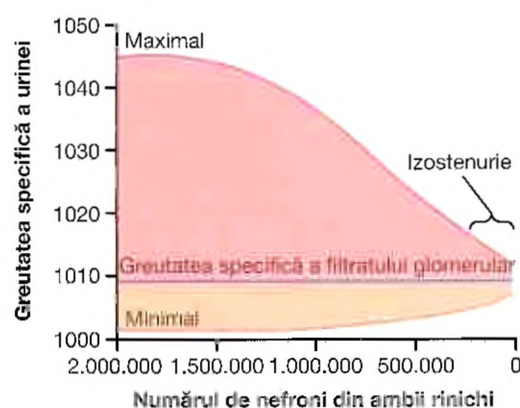


Figura 32-6. Dezvoltarea izostenuriei în cazul unui pacient la care numărul nefronilor scade treptat.

acumulează aproape proporțional cu numărul nefronilor distruși. Explicația constă în faptul că excreția substanțelor de tipul creatininei și ureei depinde în mare măsură de rata filtrării glomerulare, aceste substanțe nefiind reabsorbite în aceeași măsură ca și electroliții. De exemplu, creatinina nu este reabsorbită deloc, iar rata ei de excreție este egală cu rata de filtrare glomerulară.

Rata de filtrare glomerulară a creatininei
= RFG x Concentrația plasmatică a creatininei
= Rata de excreție a creatininei

Ca urmare, dacă RFG scade, excreția creatininei scade de asemenea tranzitoriu, ceea ce conduce la acumularea de creatinină în lichidele organismului și la creșterea concentrației plasmatice a acesteia, până când rata de excreție a creatininei revine la normal - adică egalează rata cu care creatinina este produsă în organism (**Figura 32-4**). Așadar, în condiții normale, rata excreției de creatinină este egală cu rata de producție a creatininei, în pofida reducerii RFG; acest deziderat este însă atins cu prețul creșterii nivelului plasmatic al creatininei, după cum este ilustrat prin curba A din **Figura 32-5**.

Concentrațiile anumitor solvați, precum ionii fosfat, urat și de hidrogen, sunt menținute frecvent în apropierea valorilor normale până când RFG scade sub 20-30% din valoarea normală. Ulterior, concentrațiile plasmatice ale acestor substanțe cresc, însă nu proporțional cu scăderea RFG, după cum este ilustrat prin curba B din **Figura 32-5**. Menținerea la valori relativ constante a concentrațiilor plasmatice ale acestor solvați pe măsură ce RFG scade se realizează prin excreția unor fracțiuni progresiv mai mari din cantitățile de solvați filtrate glomerular; acest efect se obține prin diminuarea ratei de reabsorbție tubulară, sau în anumite situații, prin creșterea ratelor de secreție tubulară.

În cazul ionilor de sodiu și de clor, concentrațiile plasmatice sunt menținute practic constante chiar și atunci când RFG scade marcat (a se vedea curba C din **Figura 32-5**). Aceasta se realizează prin reducerea marcată a reabsorbției tubulare a acestor electroliți.

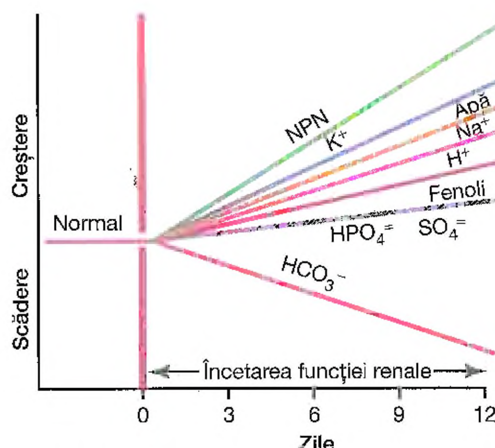


Figura 32-7. Efectul insuficienței renale asupra concentrațiilor extracelulare ale diferiților solvați. NPN, substanțe azotate non-proteice.

De exemplu, în cazul pierderii a 75% din nefronii funcționali, fiecare nefron restant trebuie să excrete de patru ori mai mult sodiu și un volum lichidian de patru ori mai mare decât în condiții normale (**Tabelul 32-6**).

Această adaptare se realizează parțial prin creșterea fluxului sangvin și a RFG la nivelul fiecărui nefron restant, care se datorează hipertrofiei vaselor sangvine și glomerulilor, precum și modificărilor funcționale care conduc la dilatația vaselor sangvine. Chiar și atunci când RFG total scade marcat, ratele normale de excreție renală continuă să fie menținute prin reducerea ratei de reabsorbție tubulară a apei și solvaților.

Izostenuria - incapacitatea rinichilor de a concentra sau de a dilua urina. Unul dintre efectele importante ale fluxului tubular rapid la nivelul nefronilor restanți constă în incapacitatea tubulilor renali de a concentra sau dilua urina. Capacitatea de concentrare a rinichilor este afectată în principal deoarece (1) fluxul tubular rapid la nivelul ductelor colectoare împiedică reabsorbția adecvată a apei și (2) fluxul tubular rapid la nivelul ansei Henle și al ductelor colectoare împiedică funcționarea eficientă a mecanismului prin contracurent, care astfel nu mai poate crește concentrația solvaților la nivelul interstițiului medularei renale. Ca urmare, pe măsură ce tot mai mulți nefroni sunt distruși, capacitatea maximă de concentrare a rinichilor se reduce, iar osmolaritatea urinară și greutatea specifică a urinei (un parametru care măsoară concentrația totală a solvaților) se apropie de valorile osmolarității și greutății specifice ale filtratului glomerular, după cum este ilustrat în **Figura 32-6**.

Reducerea numărului nefronilor funcționali afectează și mecanismul de diluție a urinei, deoarece fluxul lichidian rapid la nivelul anselor Henle și cantitatea mare de solvați (precum ureea) conduc la creșterea relativă a concentrației solvaților în lichidul tubular de la acest nivel. În consecință, capacitatea de diluție a rinichilor este afectată, iar osmolalitatea și greutatea specifică a urinei se apropie de cele ale filtratului glomerular. Deoarece în BRC mecanismul de concentrare a urinei este afectat într-o măsură mai mare decât mecanismul de diluție a urinei, o investigație clinică importantă a funcției renale constă în determinarea capacității de concentrare a urinei la un individ al cărui aport lichidian este întrerupt pentru o perioadă de 12 ore sau mai mult.

Efectele insuficienței renale asupra lichidelor organismului - uremia

Efectele BRC asupra lichidelor organismului depind de (1) aportul de apă și alimente și (2) gradul de afectare a funcțiilor renale. Presupunând că în cazul unui individ cu insuficiență renală totală ingestia de apă și alimente rămâne aceeași, concentrațiile aproximative ale diferitelor substanțe din lichidul extracelular sunt cele prezentate în **Figura 32-7**. Efectele importante includ (1) *edem generalizat* cauzat de retenția de apă și sare, (2) *acidoză* cauzată de incapacitatea rinichilor de a excreta din organism echivalenții acizi produși în cadrul proceselor metabolice, (3) *creșterea concentrației substanțelor azotate non-proteice* (în special creșterea concentrațiilor ureei, creatininei și acidului uric) cauzată de incapacitatea organismului de a excreta acești produși finali ai metabolismului proteinelor și (4) *creșterea concentrațiilor altor substanțe* excretate de către rinichi, care includ *fenoli, sulfați, fosfați, potasiu* și *guanidină*. Toate aceste efecte definesc *uremia*, termen care ilustrează creșterea marcată a concentrației ureei în lichidele organismului.

Retenția lichidiană și dezvoltarea edemului în boala renală cronică. Dacă imediat după instalarea leziunii renale acute se întrerupe aportul hidric, creșterea volumului lichidian total al organismului va fi redusă. Dacă însă aportul lichidian nu este limitat, iar ingestia de lichide continuă ca răspuns la activarea fiziologică a mecanismelor care controlează senzația de sete, volumul lichidian al organismului începe să crească imediat și rapid.

În cazul BRC este posibil ca acumularea lichidiană să nu fie severă până la scăderea funcției renale sub 25% din valoarea normală, atât timp cât aportul hidro-salin nu este excesiv. După cum s-a discutat anterior, aceasta se datorează faptului că nefronii restanți excretă cantități crescute de apă și sare. Însă chiar și retenția lichidiană ușoară care se produce, alături de creșterea secreției de renină și a formării de angiotensină II care se înregistrează în afecțiunile renale ischemice, poate conduce în BRC la apariția hipertensiunii severe. Hipertensiunea este prezentă la aproape toți pacienții a căror funcție renală este atât de redusă încât necesită dializă pentru a supraviețui. În majoritatea cazurilor, hipertensiunea poate fi controlată prin reducerea importantă a aportului de sare sau prin eliminarea excesului de lichid extracelular prin dializă. Restul pacienților continuă să prezinte hipertensiune chiar și după ce surplusul de sodiu a fost epurat prin dializă. La acest grup de pacienți, hipertensiunea se remite de obicei după îndepărtarea rinichiului ischemic (atât timp cât retenția lichidiană este prevenită prin efectuarea dializei), deoarece în acest fel este eliminată sursa secreției excesive de renină și este prevenită formarea unor cantități crescute de angiotensină II.

Creșterea concentrației ureei și a altor substanțe azotate non-proteice (azotemia). Substanțele azotate non-proteice includ ureea, acidul uric, creatinina și câteva substanțe de importanță redusă. Aceste substanțe reprezintă în general produși finali ai metabolismului proteinelor și trebuie

îndepărtate din organism pentru a asigura desfășurarea normală a acestui proces. După un interval cuprins între 1 și 2 săptămâni de insuficiență renală totală, concentrațiile lor plasmatice, în special concentrația ureei, pot crește de până la 10 ori față de nivelul normal. În BRC, concentrațiile cresc aproape proporțional cu gradul reducerii numărului nefronilor funcționali. Din acest motiv, măsurarea concentrațiilor plasmatice ale acestor substanțe, în special ale ureei și creatininei, reprezintă o modalitate importantă de evaluare a severității BRC.

Acidoza din boala renală cronică. În organismul uman producția zilnică de echivalenți acizi este cu aproximativ 50-80 milimoli mai mare decât producția de echivalenți bazici. Ca urmare, atunci când funcția renală este abolită, se produce acumularea de substanțe acide în lichidele organismului. Sistemele tampon pot neutraliza între 500 și 1000 milimoli de echivalenți acizi fără producerea unor creșteri letale ale concentrației extracelulare a H^+, iar fosfații de la nivelul sistemului osos tamponează o cantitate suplimentară de câteva mii de milimoli de H^+. Când însă capacitatea sistemelor tampon se epuizează, valoarea pH-ului sangvin scade dramatic, fiind urmată de instalarea comei, iar decesul survine atunci când pH-ul scade sub valoarea de aproximativ 6,8.

Anemia din boala renală cronică este cauzată de reducerea secreției de eritropoietină. Anemia apare aproape întotdeauna la pacienții cu BRC severă. Cea mai importantă cauză a anemiei este reprezentată de scăderea secreției renale de *eritropoietină*, substanță care stimulează producția de eritrocite la nivelul măduvei osoase. Dacă leziunile renale sunt extensive, rinichii nu pot sintetiza cantități adecvate de eritropoietină, astfel încât producția de eritrocite scade și consecutiv se instalează anemia.

Începând cu anul 1989, în tratamentul anemiei la pacienții cu boală renală cronică este utilizată eritropoietina recombinată.

Osteomalacia din boala renală cronică este cauzată de scăderea nivelului formei active a vitaminei D și de retenția renală de fosfat. BRC prelungită poate conduce și la apariția *osteomalaciei*, o afecțiune caracterizată prin resorbția parțială a țesutului osos, astfel încât rezistența oaselor se reduce marcat. Una dintre cauzele acestei afecțiuni este următoarea: pentru a induce absorbția intestinală a calciului, vitamina D trebuie inițial transformată printr-un proces în două etape, în primul rând la nivel hepatic iar apoi la nivel renal, în 1,25-dihidroxicolecalciferol. Din acest motiv, leziunile renale severe conduc la scăderea marcată a nivelului plasmatic al formei *active* a vitaminei D, iar acest efect determină reducerea absorbției intestinale a calciului și implicit disponibilitatea calciului la nivelul sistemului osos.

O altă cauză importantă care conduce la demineralizarea sistemului osos în BRC este reprezentată de creșterea concentrației serice a fosfaților ca urmare a reducerii RFG. Acest efect determină amplificarea legării în plasmă a ionilor de calciu de către moleculele de fosfat, cu scăderea consecutivă a nivelului plasmatic al formei *ionizate* a calciului, ceea ce conduce la stimularea secreției de *parathormon*. Hiperparatiroidismul secundar stimulează ulterior eliberarea de calciu de la nivelul sistemului osos, cu accentuarea demineralizării osoase.

Hipertensiunea și afecțiunile renale

După cum s-a discutat anterior în acest capitol, hipertensiunea agravează leziunile glomerulilor și ale vaselor sangvine renale și reprezintă o cauză principală a ESRD. Situația inversă este de asemenea valabilă, tulburările funcțiilor renale conducând la hipertensiune, după cum s-a discutat detaliat în Capitolul 19. Așadar, relația dintre hipertensiune și afecțiunile renale conduce în anumite situații la inițierea unui cerc vicios: leziunile renale primare conduc la creșterea presiunii sangvine, care determină agravarea leziunilor renale, astfel încât presiunea sangvină crește mai mult, și așa mai departe până la instalarea stadiului final al bolii renale.

Însă nu toate tipurile de afecțiuni renale determină apariția hipertensiunii, deoarece leziunile anumitor zone renale provoacă uremie neasociată cu hipertensiune. Cu toate acestea, există anumite tipuri de leziuni renale care se asociază în mod special cu hipertensiunea. În continuare este prezentată o clasificare a afecțiunilor renale în funcție de capacitatea acestora de a induce apariția hipertensiunii.

Hipertensiunea cauzată de leziunile renale care diminuează capacitatea rinichilor de a excreta sodiu și apă. Leziunile renale care determină scăderea capacității rinichilor de a excreta sodiu și apă se asociază aproape invariabil cu hipertensiune. Ca urmare, leziunile care fie *reduc RFG* fie determină *creșterea reabsorbției tubulare* produc diferite grade de hipertensiune. Unele tipuri specifice de afecțiuni renale care induc hipertensiune sunt următoarele:

1. *Creșterea rezistenței vasculare renale*, cu reducerea consecutivă a fluxului sangvin renal și a RFG. Un exemplu este reprezentat de hipertensiunea cauzată de stenoza arterei renale.
2. *Scăderea coeficientului de filtrare al capilarelor glomerulare, care conduce la scăderea RFG*. Situația este întâlnită în glomerulonefrita cronică, care produce inflamația și îngroșarea membranelor capilarelor glomerulare, urmate de scăderea coeficientului de filtrare al capilarelor glomerulare.
3. *Reabsorbția tubulară excesivă a ionilor de sodiu*. Un exemplu este hipertensiunea cauzată de hipersecreția de aldosteron, care determină creșterea reabsorbției sodiului în principal la nivelul segmentelor corticale ale tubulilor colectori.

După instalarea hipertensiunii, excreția hidro-salină renală revine la normal deoarece presiunea arterială crescută determină natriureză de presiune și diureză de presiune, astfel încât se ajunge la echilibru între aportul și eliminarea de sodiu și apă. Chiar și atunci când rezistența vasculară renală crește marcat, sau când coeficientul de filtrare al capilarelor glomerulare scade foarte mult, RFG revine aproape de nivelul normal odată ce presiunea arterială crește. În mod similar, atunci când reabsorbția tubulară este amplificată, situație întâlnită în cazul hipersecreției de aldosteron, rata excreției urinare scade inițial, însă ulterior revine la normal pe măsură ce presiunea arterială crește. Așadar, după apariția hipertensiunii, este posibil ca valoarea ridicată a presiunii arteriale să reprezinte unicul semn de afectare a excreției hidro-saline renale. După cum a fost explicat în Capitolul 19, excreția normală de sodiu și apă în prezența hipertensiunii semnifică faptul că mecanismele

natriurezei de presiune și diurezei de presiune au fost resetate pentru o valoare mai mare a presiunii arteriale.

Hipertensiunea cauzată de creșterea secreției de renină secundară producerii unor leziuni limitate ale parenchimului renal. Dacă se produce ischemie numai la nivelul unei porțiuni limitate a parenchimului renal, situație întâlnită atunci când o ramură a arterei renale prezintă stenoză severă, la nivelul țesutului renal ischemic sunt secretate cantități crescute de renină. Consecința acestei secreții crescute este amplificarea formării de angiotensină II, cu apariția hipertensiunii. După cum s-a discutat în Capitolul 19, cea mai probabilă secvență a evenimentelor care duc la apariția acestui tip de hipertensiune este următoarea: (1) la nivelul țesutului renal ischemic este excretată o cantitate redusă de apă și sare; (2) renina secretată de țesutul renal ischemic, precum și creșterea consecutivă a nivelului angiotensinei II, afectează țesutul renal normal, inducând retenție hidro-salină la nivelul acestuia; și (3) excesul de sare și apă conduce la apariția hipertensiunii în maniera cunoscută.

Un tip similar de hipertensiune apare atunci când la nivelul unuia sau ambilor rinichi unele porțiuni ale parenchimului renal devin ischemice din cauza arteriosclerozei sau a leziunilor vasculare localizate. În aceste situații, nefronii ischemici excretă o cantitate redusă de sare și apă, însă secretă cantități crescute de renină, cu formarea consecutivă a unor cantități crescute de angiotensină II. Nivelurile crescute de angiotensină II afectează capacitatea parenchimului renal normal de a excreta cantități normale de sodiu și apă. În consecință se dezvoltă hipertensiune, astfel încât nivelul excreției hidro-saline globale renale este readus la normal și este menținut echilibrul între aportul și excreția de sare și apă, însă cu prețul creșterii presiunii sangvine.

Afecțiunile renale care determină distrugerea integrală a nefronilor conduc la boală renală cronică, însă este posibil să nu se asocieze cu hipertensiune

Distrugerea integrală a unui număr mare de nefroni (cum se întâmplă în cazul ablației complete a unui rinichi asociată cu distrugerea parțială a parenchimului rinichiului opus) conduce aproape întotdeauna la BRC atunci când volumul parenchimului renal pierdut este suficient de mare. Dacă nefronii restanți sunt indemni iar aportul de sare nu este excesiv, este posibil să nu apară hipertensiune semnificativă, deoarece chiar și creșterea ușoară a presiunii sangvine determină creșterea suficientă a RFG și scăderea suficientă a reabsorbției tubulare a sodiului, astfel încât se realizează excreția urinară adecvată de apă și sare, chiar dacă numărul nefronilor intacți este scăzut. Un pacient cu acest tip de afecțiune poate însă dezvolta hipertensiune severă în cazul în care ingeră cantități crescute de sare. În acest caz nu se poate realiza eliminarea adecvată de apă și sare, deoarece numărul de nefroni funcționali este prea mic. Creșterea presiunii arteriale restabilește echilibrul între excreția hidro-salină și aportul de sare și apă în condiții normale.

Tratamentul eficient al hipertensiunii necesită creșterea capacității rinichilor de a excreta sare și apă, fie prin creșterea RFG, fie prin scăderea reabsorbției tubulare, astfel încât echilibrul între aportul și excreția renală de sare și excreția de apă să poată fi menținut la valori mai scăzute ale presiunii arteriale. Aceasta se poate realiza prin administrarea de medicamente care blochează efectele semnalelor nervoase și hormonale ce conduc la retenția renală de sare și apă (de exemplu, blocante β-adrenergice, antagoniști ai receptorilor pentru angiotensină sau inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei), medicamente care produc vasodilatație la nivel renal și determină creșterea RFG (de exemplu, blocante ale canalelor de calciu) sau medicamente care inhibă în mod direct reabsorbția tubulară de sare și apă.

Afecțiuni tubulare specifice

În Capitolul 28 a fost subliniat faptul că există câteva mecanisme responsabile pentru transportul diferitelor substanțe prin membranele celulelor epiteliale tubulare. De asemenea, în Capitolul 3 a fost explicat faptul că fiecare enzimă celulară și fiecare proteină de transport este codificată de o anumită genă localizată în nucleu. În cazul în care o anumită genă este absentă sau anormală, atunci la nivelul tubulilor renali va exista un deficit al unor anumite proteine de transport sau al unor enzime necesare pentru transportul solvaților prin celulele epiteliale ale tubulilor renali. În alte cazuri, enzimele sau proteinele de transport sunt produse în cantități excesive. Din acest motiv, numeroase afecțiuni tubulare ereditare se dezvoltă din cauza afectării transportului anumitor substanțe sau grupuri de substanțe prin membranele celulelor tubulare. În plus, leziunile membranelor celulelor epiteliale tubulare produse de către toxine sau ischemie conduc la apariția unor afecțiuni tubulare renale importante.

Glicozuria de cauză renală - incapacitatea rinichilor de a reabsorbi glucoza. În cadrul acestei afecțiuni, glicemia poate fi normală, însă mecanismul de transport cu rol în reabsorbția tubulară a glucozei este limitat sau absent. În consecință, deși glicemia este normală, sunt eliminate zilnic în urină cantități crescute de glucoză. Deoarece eliminarea urinară de glucoză este întâlnită și în diabetul zaharat, glicozuria de cauză renală, care este o afecțiune relativ benignă, trebuie să fie exclusă înainte de stabilirea diagnosticului de diabet zaharat.

Aminoaciduria - incapacitatea rinichilor de a reabsorbi aminoacizii. Transportul unor aminoacizi este asigurat de sisteme comune de transport, în timp ce alți aminoacizi dețin sisteme individuale de transport. Există o afecțiune rară, denumită *aminoacidurie generalizată*, caracterizată prin reabsorbția tubulară deficitară a tuturor aminoacizilor; cel mai frecvent disfuncția unor sisteme specifice de transport conduce la (1) *cistinurie esențială*, în care cantități mari de cistină nu sunt reabsorbite și cristalizează în urină, formând calculi renali; (2) *glicinurie simplă*, în care reabsorbția glicinei este deficitară; sau (3) *acidurie beta-aminoizobutirică*, întâlnită la aproximativ 5% din populație, dar care se pare că nu are semnificație clinică majoră.

Hipofosfatemia de cauză renală - incapacitatea rinichilor de a reabsorbi ionii fosfat. În cazul hipofosfatemiei de cauză renală, atunci când concentrația fosfaților în lichidele organismului scade foarte mult, la nivelul tubulilor nu se reabsorb cantități suficient de mari de ioni fosfat. Afecțiunea nu determină apariția imediată a unor tulburări grave, deoarece concentrația extracelulară a fosfaților poate varia

foarte mult fără afectarea importantă a funcțiilor celulare. Pe termen lung însă, scăderea nivelului fosfaților conduce la decalcifiere osoasă, urmată de apariția rahitismului. Acest tip de rahitism este refractar la tratamentul cu vitamină D, spre deosebire de răspunsul rapid la tratament al rahitismului obișnuit, după cum se va vedea în Capitolul 80.

Acidoza tubulară renală - incapacitatea tubulilor renali de a secreta ioni de hidrogen. În cadrul acestei afecțiuni, tubulii renali sunt incapabili de a secreta cantități adecvate de ioni de hidrogen. Ca urmare, prin urină se pierd în mod continuu cantități mari de bicarbonat de sodiu. Se instalează astfel o stare permanentă de acidoză metabolică, după cum s-a discutat în Capitolul 31. Această afecțiune renală poate fi ereditară sau poate fi cauzată de leziuni extensive ale tubulilor renali.

Diabetul insipid nefrogen - incapacitatea rinichilor de a răspunde la acțiunea hormonului antidiuretic. La anumite persoane, tubulii renali nu răspund la acțiunea hormonului antidiuretic (ADH), astfel încât sunt excretate cantități mari de urină diluată. Atât timp cât există o ingestie de apă în cantități suficiente, complicațiile survin rareori. Când însă aportul adecvat de apă nu poate fi asigurat, persoana afectată se deshidratează rapid.

Sindromul Fanconi - o tulburare generalizată de reabsorbție prezentă la nivelul tubulilor renali. Sindromul Fanconi se asociază de obicei cu creșterea excreției urinare a tuturor aminoacizilor, a glucozei și a ionilor fosfat. În cazurile severe se observă și alte manifestări, precum (1) incapacitatea de a reabsorbi bicarbonatul de sodiu, cu acidoză metabolică consecutivă; (2) creșterea excreției de potasiu și uneori de calciu; și (3) diabet insipid nefrogen.

Există multiple cauze ale sindromului Fanconi, care conduc la incapacitatea generalizată a celulelor tubulare renale de a transporta diferite substanțe. Unele dintre aceste cauze includ (1) defecte ereditare ale mecanismelor celulare de transport, (2) prezența unor toxine sau medicamente care produc leziuni ale celulelor epiteliale ale tubulilor renali și (3) leziunile celulelor tubulare renale determinate de ischemie. În sindromul Fanconi cauzat de leziunile tubulare sunt afectate în mod special celulele din tubulii proximali, deoarece aceste celule reabsorb și secretă numeroase medicamente și toxine care pot produce leziuni.

Sindromul Bartter - scăderea reabsorbției ionilor de sodiu, clor și potasiu la nivelul anselor Henle. *Sindromul Bartter* este o afecțiune rară cu transmitere autozomal recesivă cauzată de alterarea funcției sistemului de cotransport 1-sodiu, 2-clor, 1-potasiu sau de defecte ale canalelor de potasiu din membrana luminală sau ale canalelor de sodiu din membrana bazo-laterală a celulelor de la nivelul segmentului gros al brațului ascendent al ansei Henle. Aceste tulburări au drept consecință creșterea excreției renale de apă, sodiu, clor, potasiu și calciu. Pierderile hidro-saline conduc la depleție de volum ușoară, cu activarea consecutivă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Hipersecreția de aldosteron și fluxul crescut la nivelul tubulilor distali, cauzat de alterarea procesului de reabsorbție la nivelul ansei Henle, stimulează secreția de potasiu și hidrogen la nivelul tubulilor colectori, cu instalarea hipopotasemiei și alcalozei metabolice.

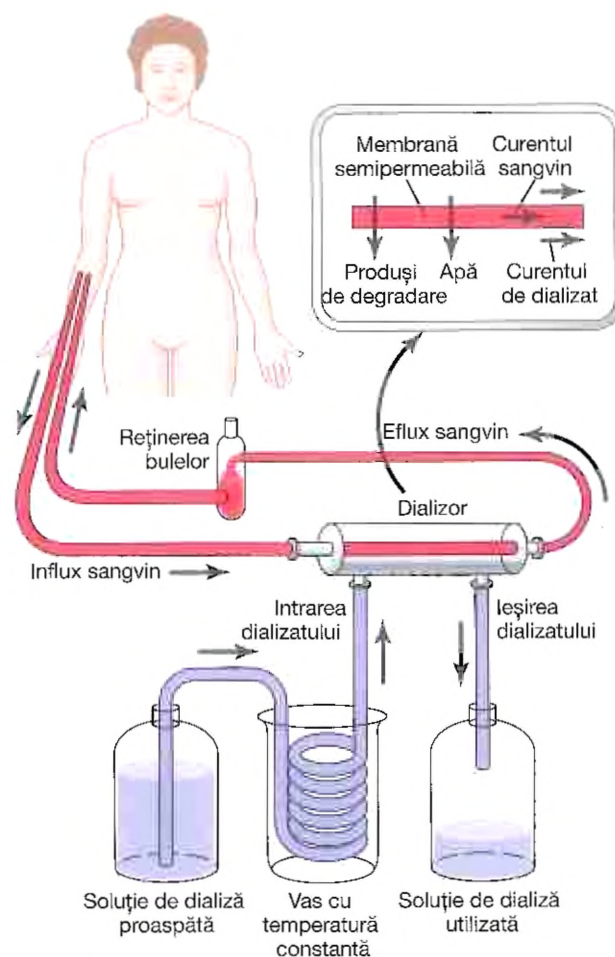


Figura 32-8. Principiile dializei efectuate cu ajutorul unui rinichi artificial.

Sindromul Gitelman - scăderea reabsorbției clorurii de sodiu la nivelul tubulilor distali. Sindromul Gitelman este o afecțiune cu transmitere autozomal recesivă, caracterizată prin alterarea funcționării sistemului de cotransport sodiu-clor sensibil la tiazide de la nivelul tubulilor distali. Pacienții cu acest sindrom prezintă unele caracteristici întâlnite și în sindromul Bartter – pierdere de sare și apă, o ușoară depleție de volum și activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron – însă aceste anomalii sunt de obicei mai puțin severe decât la pacienții cu sindrom Gitelman.

Deoarece defectele tubulare din sindroamele Bartter și Gitelman nu pot fi corectate, tratamentul este orientat către înlocuirea pierderilor de clorură de sodiu și potasiu. Unele studii au arătat faptul că blocarea sintezei de prostaglandine prin administrarea de medicamente antiinflamatoare nesteroidiene și antagoniști ai aldosteronului, precum spironolactona, poate fi utilă în corectarea hipopotasemiei.

Sindromul Liddle - creșterea reabsorbției de sodiu. *Sindromul Liddle* este o afecțiune rară cu transmitere autozomal dominantă, cauzată de diverse mutații ale canalelor de sodiu (ENaC, epithelial sodium channel) sensibile la amilorid din celulele epiteliale ale tubulilor distali și colectori. Aceste mutații se asociază cu hiperactivitatea

Tabelul 32-7 Comparaţie între lichidul de dializă, plasma normală şi plasma uremică.

Constituent	Plasmă normală	Lichid de dializă	Plasmă uremică
Electroliţi (mEq/l)			
Na^+	142	133	142
K^+	5	1,0	7
Ca^{2+}	3	3,0	2
Mg^{2+}	1,5	1,5	1,5
Cl^-	107	105	107
HCO_3^-	24	35,7	14
Lactat	1,2	1,2	1,2
HPO_4^{2-}	3	0	9
Urat	0,3	0	2
Sulfat^{2-}	0,5	0	3
Non-electroliţi			
Glucoză	100	125	100
Uree	26	0	200
Creatinină	1	0	6

ENaC, ceea ce conduce la creşterea reabsorbţiei sodiului şi a apei, hipertensiune şi alcaloză metabolică, modificări similare celor care întâlnite în hipersecreţia de aldosteron (hiperaldosteronism primar).

Pacienţii cu sindrom Liddle prezintă însă niveluri scăzute ale aldosteronului ca urmare a retenţiei de sodiu, urmată de scăderea compensatorie a secreţiei de renină şi a nivelurilor de angiotensină II, ceea ce va conduce la diminuarea secreţiei suprarenaliene de aldosteron. Din fericire, sindromul Liddle poate fi tratat prin administrarea diureticului amilorid, care blochează activitatea crescută a ENaC.

Tratamentul insuficienţei renale prin transplant sau dializă cu rinichi artificial

Diminuarea severă a funcţiilor renale, în mod acut sau cronic, reprezintă o situaţie cu potenţial letal care impune îndepărtarea din organism a produşilor finali de metabolism şi restabilirea valorilor normale ale volumelor compartimentelor lichidiene ale organismului şi ale concentraţiilor diferiţilor solvaţi. Acest deziderat poate fi atins prin transplant renal sau prin dializă, care implică utilizarea unui rinichi artificial. În Statele Unite ale Americii aproximativ 600.000 de pacienţi primesc în prezent o formă de terapie pentru ESRD.

Transplantul unui singur rinichi de la un donator la un pacient cu boală renală în stadiu final poate restabili funcţia renală la un nivel suficient pentru menţinerea homeostaziei lichidelor şi electroliţilor organismului în limite normale. În Statele Unite ale Americii se efectuează anual aproximativ 18.000 de transplanturi renale. În general, pacienţii cu transplant renal au o speranţă de viaţă mai lungă şi o stare de sănătate mai bună decât cei care sunt menţinuţi în viaţă prin dializă. Terapia imunosupresoare de lungă durată este necesară la aproape toţi pacienţii pentru a preveni rejecţia acută sau pierderea rinichiului transplantat. Efectele secundare ale medicamentelor imunosupresoare includ creşterea riscului de infecţii şi de apariţie a anumitor tipuri de cancer, însă doza de medicamente imunosupresoare poate fi de obicei scăzută în timp pentru a reduce aceste riscuri.

În Statele Unite ale Americii există aproape 400.000 de persoane cu insuficienţă renală ireversibilă sau cu ablaţie renală bilaterală, care sunt menţinuţi în viaţă prin dializă. În anumite tipuri de LRA, dializa poate fi utilizată pentru susţinerea temporară a pacientului până la reluarea funcţiilor renale. Dacă afectarea funcţiei renale este ireversibilă, pentru a asigura supravieţuirea pacientului este necesară efectuarea dializei în mod cronic. Deoarece dializa nu asigură menţinerea unei compoziţii complet normale a lichidelor corpului şi nu poate substitui numeroasele funcţii ale rinichilor, starea de sănătate a acestor pacienţi este de obicei semnificativ afectată.

Principiile de bază ale dializei

Principiul fundamental care stă la baza funcţionării rinichiului artificial este reprezentat de circulaţia sângelui prin numeroase tuburi cu lumen îngust, delimitate de o membrană semipermeabilă subţire. De cealaltă parte a membranei există *lichid de dializă* în care se acumulează prin difuziune substanţele care trebuie eliminate din organism.

În **Figura 32-8** sunt prezentate componentele unui anumit tip de rinichi artificial, în cazul căruia sângele curge în mod continuu printre două membrane subţiri de celofan; la exteriorul membranelor există lichid de dializă. Celofanul este suficient de poros pentru a permite difuziunea bidirecţională a constituenţilor plasmatici (cu excepţia proteinelor plasmatice) - din plasmă în lichidul de dializă şi din lichidul de dializă înapoi în plasmă. Atunci când concentraţia plasmatică a unei substanţe este mai mare decât concentraţia substanţei respective în lichidul de dializă, se produce transferul *net* al substanţei din plasmă în lichidul de dializă.

Rata deplasării solvaţilor prin membrana de dializă depinde de (1) gradientul de concentraţie al solvaţilor între cele două soluţii, (2) permeabilitatea membranei pentru solvaţi, (3) aria suprafeţei de schimb a membranei şi (4) intervalul de timp în care sângele şi lichidul de dializă rămân în contact cu membrana de dializă.

Aşadar, rata maximă de transfer a solvaţilor se înregistrează iniţial, când gradientul de concentraţie are valoarea cea mai mare (la începutul dializei), după care se reduce treptat pe măsură ce gradientul de concentraţie scade. În cazul unui sistem cu flux continuu, cum este cazul hemodializei, în care sângele şi lichidul de dializă curg prin rinichiul artificial, rata de scădere a gradientului de concentraţie poate fi redusă, iar difuziunea transmembranară a solvaţilor poate fi optimizată prin creşterea fluxului sangvin, a fluxului lichidului de dializă sau a ambilor parametri.

În cadrul procesului de dializă cu rinichi artificial, sângele este reintrodus în mod continuu sau intermitent în circulaţia venoasă. Cantitatea totală de sânge prezentă la un moment

dat in rinichiul artificial este de obicei mai mică de 500 de mililitri, valoarea fluxului poate fi de câteva sute de mililitri pe minut, iar suprafața totală de difuziune este cuprinsă între 0,6 și 2,5 metri pătrați. Pentru a preveni coagularea sângelui în rinichiul artificial, în sângele care pătrunde în aparat este perfuzată o cantitate mică de heparină. Pe lângă difuziunea solvaților, se poate realiza și transferul în masă al solvaților și al apei, prin aplicarea unei presiuni hidrostatice care să forțeze transferul lichidului și al solvaților prin membranele dializorului; filtrarea de acest tip este denumită *filtrare forțată* sau *hemofiltrare* (ultrafiltratul este îndepărtat continuu din sânge).

Lichidul de dializă

În **Tabelul 32-7** sunt prezentate comparativ concentrațiile constituenților din lichidul tipic de dializă, din plasma prelevată de la un individ sănătos și din plasma prelevată de la un pacient cu uremie. Se observă că există diferențe între concentrațiile ionilor și ale altor substanțe din lichidul de dializă și concentrațiile acestora din plasma normală și din plasma uremică. Aceste concentrații sunt însă ajustate pentru facilitarea deplasării optime a apei și solvaților prin membrana de dializă.

Trebuie remarcat că în lichidul de dializă nu există fosfat, uree, urat, sulfat sau creatinină; aceste substanțe sunt însă prezente în concentrații ridicate în sângele uremic. Ca urmare, atunci când un pacient cu uremie este dializat, aceste substanțe trec în cantități mari în lichidul de dializă.

Eficacitatea rinichiului artificial poate fi exprimată prin cantitatea de plasmă din care sunt epurate integral în decurs de un minut diferite substanțe, ceea ce reprezintă, după cum s-a discutat în Capitolul 28, modalitatea principală de exprimare a eficacității funcționale a rinichilor de eliminare din organism a substanțelor nocive. Majoritatea rinichilor artificiali pot epura ureea plasmatică cu o rată cuprinsă între 100 și 225 ml/min, valoare care arată că cel puțin în cazul excreției ureei, rinichiul artificial funcționează de aproximativ două ori mai rapid decât doi rinichi normali, pentru care clearance-ul ureei este de numai 70 ml/min. Însă rinichiul artificial este utilizat numai timp de 4-6 ore pe zi, de trei ori pe săptămână. Ca urmare, atunci când rinichiul artificial înlocuiește rinichii normali, clearance-ul plasmatic general este limitat în mod semnificativ. De asemenea, este important de reținut că rinichiul artificial nu poate substitui unele dintre celelalte funcții ale rinichilor, cum ar fi secreția de eritropoietină - hormonul care reglează producția de eritrocite.

Bibliografie

Blantz RC, Singh P: Glomerular and tubular function in the diabetic kidney. Adv Chronic Kidney Dis 21:297, 2014.

Bonventre JV, Yang L: Cellular pathophysiology of ischemic acute kidney injury. J Clin Invest 121:4210, 2011.

Couser WG: Basic and translational concepts of immune-mediated glomerular diseases. J Am Soc Nephrol 23:381, 2012.

D'Agati VD, Kaskel FJ, Falk RJ: Focal segmental glomerulosclerosis. N Engl J Med 365:2398, 2011.

Denton JS, Pao AC, Maduke M: Novel diuretic targets. Am J Physiol Renal Physiol 305:F931, 2013.

Devarajan P: Update on mechanisms of ischemic acute kidney injury. J Am Soc Nephrol 17:1503, 2006.

Ernst ME, Moser M: Use of diuretics in patients with hypertension. N Engl J Med 361:2153, 2009.

Grantham JJ: Clinical practice. Autosomal dominant polycystic kidney disease. N Engl J Med 359:1477, 2008.

Hall JE: The kidney, hypertension, and obesity. Hypertension 41:625, 2003.

Hall JE, Henegar JR, Dwyer TM, et al: Is obesity a major cause of chronic renal disease? Adv Ren Replace Ther 11:41, 2004.

Hall ME, do Carmo JM, da Silva AA, et al: Obesity, hypertension, and chronic kidney disease. Int J Nephrol Renovasc Dis 7:75, 2014.

Haque SK, Ariceta G, Batlle D: Proximal renal tubular acidosis: a not so rare disorder of multiple etiologies. Nephrol Dial Transplant 27:4273, 2012.

Jain G, Ong S, Warnock DG: Genetic disorders of potassium homeostasis. Semin Nephrol 33:300, 2013.

Molitoris BA: Transitioning to therapy in ischemic acute renal failure. J Am Soc Nephrol 14:265, 2003.

Ratliff BB, Rabadi MM, Vasko R, et al: Messengers without borders: mediators of systemic inflammatory response in AKI. J Am Soc Nephrol 24:529, 2013.

Rodriguez-Iturbe B, Musser JM: The current state of poststreptococcal glomerulonephritis. J Am Soc Nephrol 19:1855, 2008.

Rossier BC: Epithelial sodium channel (ENaC) and the control of blood pressure. Curr Opin Pharmacol 15C:33, 2014.

Roush GC, Buddharaju V, Ernst ME, Holford TR: Chlorthalidone: mechanisms of action and effect on cardiovascular events. Curr Hypertens Rep 15:514, 2013.

Ruggenenti P, Cravedi P, Remuzzi G: Mechanisms and treatment of CKD. J Am Soc Nephrol 23:1917, 2012.

Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al: Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease. Hypertension 42:1050, 2003.

Sethi S, Fervenza FC: Membranoproliferative glomerulonephritis—a new look at an old entity. N Engl J Med 366:1119, 2012.

Tolwani A: Continuous renal-replacement therapy for acute kidney injury. N Engl J Med 367:2505, 2012.

USRDS Coordinating Center. United States Renal Data System. http://www.usrds.org/.

Wilcox CS: New insights into diuretic use in patients with chronic renal disease. J Am Soc Nephrol 13:798, 2002.



VI PARTEA

Celulele sangvine, imunitatea și coagularea sângelui

CUPRINS



Eritrocitele, anemia și policitemia

În acest capitol vor fi discutate *elementele figurate ale sângelui* și celulele din *sistemul macrofagic* și din *sistemul limfatic*. Prezentăm mai întâi funcțiile hematiilor (eritrocite, RBC), care sunt cele mai numeroase celule din sânge și sunt necesare pentru transportul oxigenului la celule.

HEMATIILE (ERITROCITELE)

O funcție importantă a hematiilor, cunoscute și ca *eritrocite*, este transportul *hemoglobinei*, care la rândul ei transportă oxigenul din plămâni la țesuturi. La unele animale, hemoglobina circulă ca proteină liberă în plasmă și nu este înglobată în eritrocite. La om, când hemoglobina se găsește liberă în plasmă, aproximativ 3% din aceasta trece prin peretele capilarelor în spațiile tisulare sau prin membrana glomerulară renală în filtratul glomerular de fiecare dată când sângele trece prin capilare. De aceea, hemoglobina trebuie să rămână în interiorul eritrocitelor pentru a-și îndeplini eficient funcțiile la om.

Eritrocitele au și alte funcții în afară de transportul hemoglobinei. De exemplu, ele conțin o mare cantitate de *anhidrază carbonică*, o enzimă care catalizează reacția reversibilă dintre dioxidul de carbon (CO_2) și apă din care rezultă acid carbonic (H_2CO_3), mărind de câteva mii de ori viteza acestei reacții. Rapiditatea acestei reacții permite apei din sânge să transporte cantități enorme de CO_2, sub forma ionului bicarbonat (HCO_3^-), de la țesuturi la plămâni, unde este transformat din nou în CO_2 fiind eliminat în atmosferă ca un produs de excreție. Hemoglobina din celule este un excelent *tampon acido-bazic* (ca majoritatea proteinelor), astfel încât eritrocitele sunt răspunzătoare pentru cea mai mare parte a capacității de tamponare acido-bazică a sângelui.

Forma și dimensiunea hematiilor. Eritrocitele normale, prezentate în **Figura 33-3**, sunt discuri biconcave cu un diametru mediu de aproximativ 7,8 microni și o grosime ce atinge în punctul maxim 2,5 microni, dar este de numai 1 micron sau mai puțin în centru. Volumul mediu al eritrocitelor este de 90-95 de microni cubi.

Formele eritrocitelor se pot modifica semnificativ când celula se strecoară prin capilare. Practic, eritrocitul este similar unui „sac" ce poate lua aproape orice formă. Mai mult, deoarece celula normală are un mare exces de membrană celulară în raport cu cantitatea de substanță din interiorul său, deformarea nu tensionează prea mult membrana și, prin urmare, nu rupe celula ca în cazul multor alte celule.

Concentrația eritrocitelor în sânge. La bărbații sănătoși, numărul mediu de eritrocite pe milimetru cub este de 5.200.000 (± 300.000); la femei este de 4.700.000 (± 300.000). Persoanele care locuiesc la altitudini mari au un număr mai mare de eritrocite, cum se va vedea ulterior.

Cantitatea de hemoglobină din eritrocite. Eritrocitele au capacitatea de a concentra până la 34 de grame de hemoglobină în fiecare 100 de mililitri de lichid intracelular. Concentrația nu crește peste această valoare deoarece aceasta este limita metabolică a mecanismului celular de formare a hemoglobinei. Mai mult, în mod normal, procentul de hemoglobină este aproape întotdeauna aproape de maximum în fiecare celulă. Totuși, când formarea hemoglobinei este insuficientă, procentul de hemoglobină din celule poate coborî considerabil sub această valoare, iar volumul eritrocitului poate scădea, de asemenea, din cauza reducerii cantității de hemoglobină care să umple celula.

Când hematocritul (procentul de sânge reprezentat de elementele figurate – în mod normal, 40-45%) și cantitatea de hemoglobină din fiecare celulă sunt normale, întreaga cantitate de sânge a unui bărbat conține în medie 15 grame de hemoglobină la 100 de mililitri de lichid intracelular; iar la femeie conține în medie 14 grame la 100 de mililitri.

Așa cum va fi discutat în legătură cu transportul sangvin de oxigen în Capitolul 41, fiecare gram de hemoglobină se poate combina cu 1,34 ml de oxigen, dacă hemoglobina este 100% saturată. Astfel, în cazul unui bărbat obișnuit, hemoglobina din fiecare 100 de mililitri de sânge poate transporta maxim 20 de mililitri de oxigen, iar în cazul unei femei pot fi transportați maxim 19 mililitri de oxigen.

PRODUCEREA ERITROCITELOR

Structuri ale organismului care produc eritrocite. În primele săptămâni de viață embrionară, eritrocitele primitive și nucleate sunt produse în *sacul amniotic*. În al doilea trimestru de sarcină, *ficatul* este organul principal care produce eritrocite, dar cantități moderate sunt produse și de *splină* și de *ganglionii limfatici*. Apoi, în ultima lună de

sarcină și după naștere, eritrocitele sunt produse exclusiv în *măduva osoasă.*

Așa cum este ilustrat în **Figura 33-1**, până la vârsta de 5 ani eritrocitele se formează în măduva tuturor oaselor. Măduva oaselor lungi, cu excepția zonelor proximale ale humerusului și ale tibiei, suferă degenerescență grasă și nu mai produce eritrocite după vârsta de 20 de ani. După această vârstă, cele mai multe eritrocite continuă să fie produse în măduva oaselor late, cum sunt vertebrele, sternul, coastele și oasele iliace. Chiar și în aceste oase, producția medulară de eritrocite scade odată cu înaintarea în vârstă.

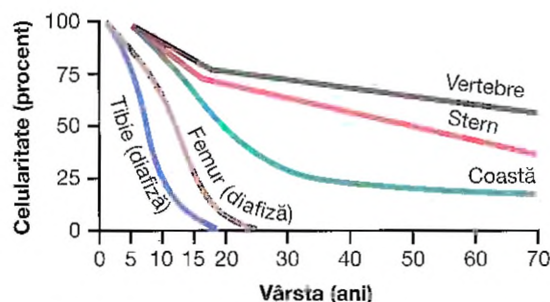


Figura 33-1. Ratele relative ale producției de eritrocite în măduva osoasă a diferitelor oase la vârste diferite.

Formarea celulelor sangvine

Celule stem hematopoietice pluripotente, factorii de creștere și factorii de diferențiere. Celulele sangvine își au originea în măduva osoasă dintr-un singur tip de celulă numită *celulă stem hematopoietică pluripotentă,* din care provin toate celulele din circulația sangvină. **Figura 33-2** prezintă diviziunile succesive ale celulelor pluripotente pentru a forma diferitele celule din circulația sangvină. În timpul multiplicării acestor celule, câteva rămân exact la fel cu celulele pluripotente originare și sunt păstrate în măduva osoasă pentru a menține o rezervă de celule pluripotente, deși numărul lor se diminuează cu vârsta. Totuși, cele mai multe dintre celulele fiice se diferențiază și formează celelalte tipuri de celule prezentate în partea dreaptă în **Figura 33-2**. Celulele din stadiile intermediare sunt foarte asemănătoare cu celulele stem pluripotente, chiar dacă ele s-au angajat pe o anumită linie celulară, fiind numite *celule stem angajate în diferențiere.*

Diferitele celule stem angajate, atunci când sunt crescute într-o cultură, vor produce colonii de celule sangvine de tipuri diferite. O celulă stem angajată care produce eritrocite este numită *unitate formatoare de colonii eritrocitare,* iar abrevierea CFU-E este folosită pentru a denumi acest tip celulă stem. În același mod, unitățile formatoare de colonii de granulocite și monocite sunt desemnate prin CFU-GM și așa mai departe.

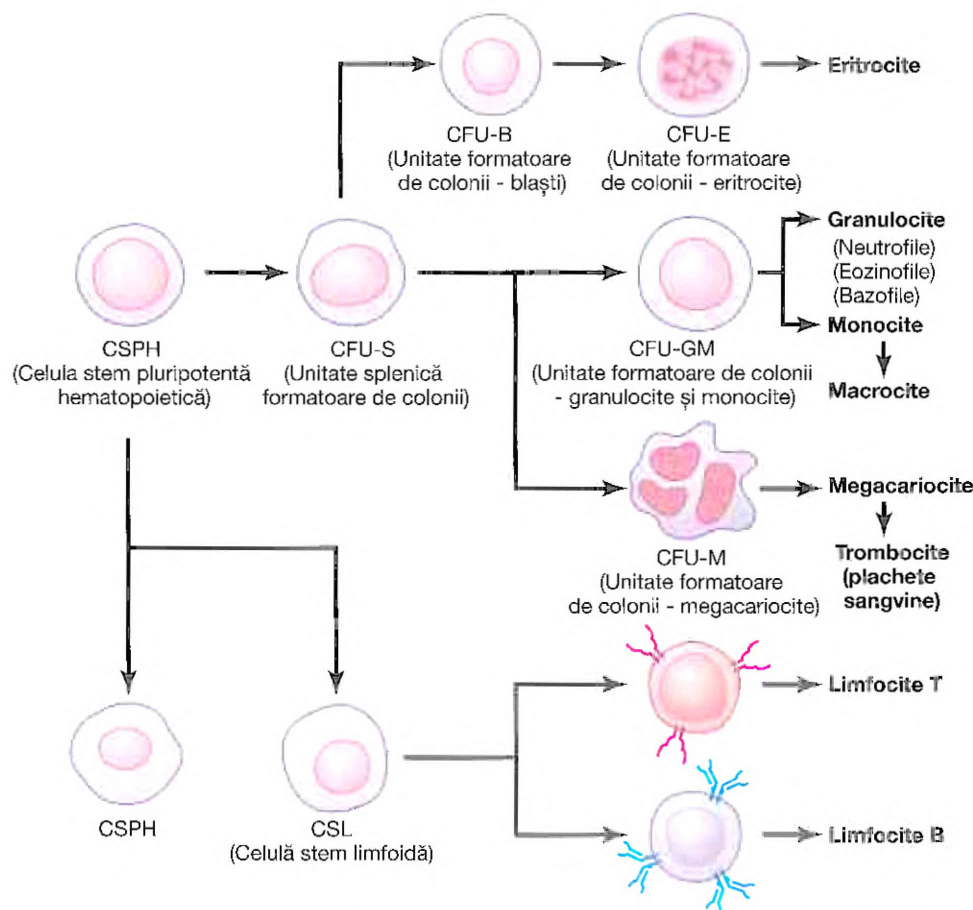


Figura 33-2. Formarea diferitelor tipuri de celule sangvine din celula stem hematopoietică pluripotentă originală, în măduva osoasă.

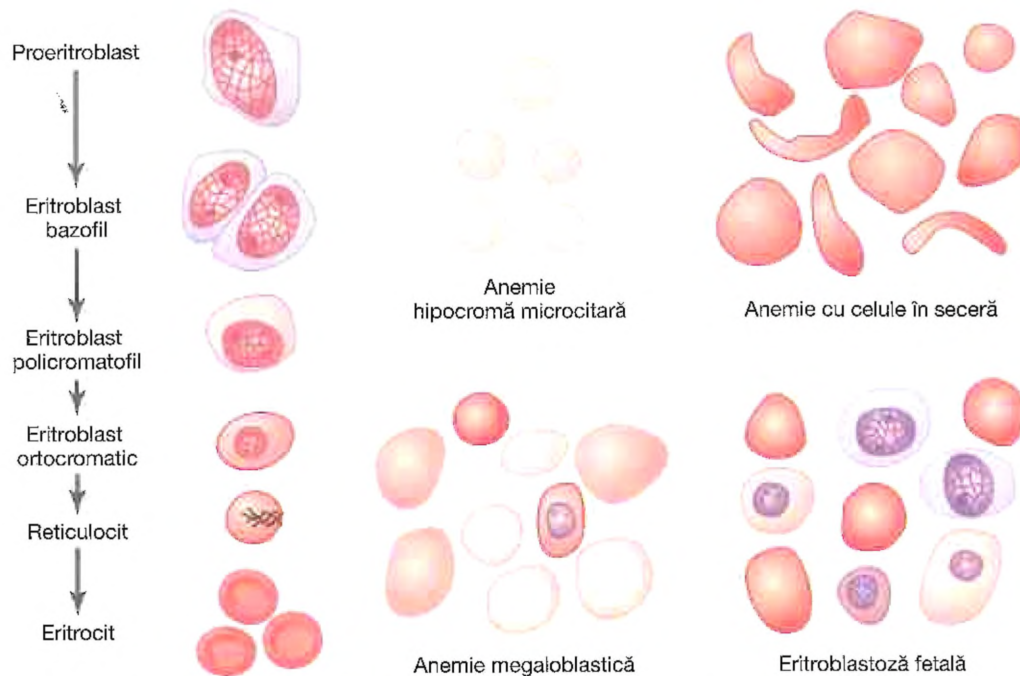


Figura 33-3. Formarea eritrocitelor normale (RBC) și caracteristicile lor în diferite tipuri de anemie.

Creșterea și multiplicarea diferitelor celule stem sunt procese controlate de mai multe proteine numite *inductori de creștere.* Au fost descriși cel puțin patru inductori de creștere majori, fiecare având caracteristici diferite. Unul dintre aceștia, *interleukina 3,* stimulează creșterea și multiplicarea tuturor tipurilor diferite de celule stem angajate, în timp ce ceilalți determină creșterea doar a anumitor tipuri de celule.

Inductorii de creștere stimulează creșterea, dar nu și diferențierea celulară, care este funcția altui grup de proteine numite *inductori de diferențiere.* Fiecare dintre acești inductori de diferențiere determină un tip de celule stem angajate să se diferențieze într-o etapă sau mai multe către o celulă sangvină adultă.

Formarea inductorilor de creștere și a celor de diferențiere este controlată de factori din afara măduvei osoase. De exemplu, în cazul eritrocitelor, expunerea sângelui la o concentrație scăzută de oxigen pentru un timp îndelungat determină inducerea creșterii, diferențierea și producerea unui număr mult mai mare de eritrocite, cum se va discuta mai departe în acest capitol. În cazul unor leucocite, bolile infecțioase determină creșterea, diferențierea și, în cele din urmă, formarea de anumite tipuri de leucocite necesare pentru combaterea fiecărui tip de infecție.

Stadiile diferențierii eritrocitelor

Prima celulă care poate fi identificată ca aparținând seriei celulelor roșii sangvine este *proeritoblastul,* prezentat ca punct de pornire în **Figura 33-3**. În condițiile unei stimulări potrivite, un număr mare de astfel de celule se formează din celulele stem CFU-E.

După formarea sa, proeritoblastul se divide de mai multe ori, formând în cele din urmă mai multe eritrocite mature. Celulele din prima generație se numesc *eritroblaști bazofili* deoarece se colorează cu coloranții bazici; în acest moment celula a acumulat foarte puțină hemoglobină. În generațiile următoare, cum se poate vedea din **Figura 33-3**, celulele se umplu cu hemoglobină până la o concentrație de aproximativ 34%, nucleul se contractă și ultimele resturi nucleare sunt absorbite sau eliminate din celulă. În același timp este absorbit și reticulul endoplasmic. În acest stadiu, celula este numită *reticulocit* deoarece ea continuă să conțină o cantitate mică de substanță bazofilă, constând în rămășițele aparatului Golgi, ale mitocondriilor și ale altor câtorva organite citoplasmatice. În acest stadiu reticulocitar, celula trece din măduva osoasă în capilarele sangvine prin *diapedeză* (strecurare prin porii membranei capilare).

Restul materialului bazofil din reticulocit dispare, în mod normal, în 1-2 zile și celula este apoi un *eritrocit matur.* Din cauza duratei de viață scurte a reticulocitelor, ele reprezintă ușor mai puțin de 1% din totalul eritrocitelor.

Eritropoietina controlează producția de eritrocite

Cantitatea totală de eritrocite din sistemul circulator este controlată în limite stricte și, prin urmare (1), un număr corespunzător de eritrocite este mereu disponibil pentru a asigura transportul unei cantități suficiente de oxigen din

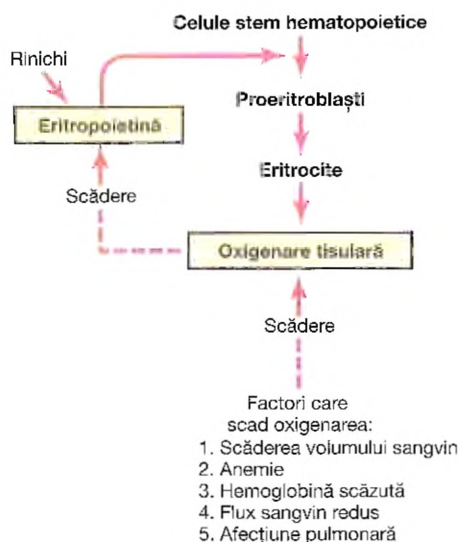


Figura 33-4. Funcționarea mecanismului eritropoietinei în creșterea producției de eritrocite când oxigenarea tisulară scade.

plămâni către țesuturi și totuși (2) celulele nu devin atât de numeroase încât să împiedice fluxul sangvin. Acest mecanism de control este prezentat în diagrama din **Figura 33-4** și este descris în paragrafele următoare.

Oxigenarea tisulară este cel mai important reglator al producției de eritrocite. Afecțiunile care scad cantitatea de oxigen transportată către țesuturi cresc, de obicei, ratele de producție ale eritrocitelor. Prin urmare, când o persoană prezintă *anemie* severă în urma unei hemoragii sau a oricărei alte afecțiuni, măduva osoasă începe să producă cantități însemnate de eritrocite. De asemenea, distrugerea unor părți mari din măduvă osoasă, în special prin radioterapie, determină hiperplazia măduvei osoase rămase, în încercarea de a suplini necesarul de eritrocite al organismului.

La *altitudini foarte mari*, unde cantitate de oxigen din aer este foarte scăzută, oxigenul transportat la țesuturi este insuficient și producția de eritrocite crește foarte mult. În acest caz, nu concentrația de eritrocite din sânge controlează producția de eritrocite, ci cantitatea de oxigen transportată în țesuturi în relație cu nevoia de oxigen a țesuturilor.

Diferite boli circulatorii care scad fluxul sangvin tisular, în special cele care determină absorbția insuficientă a oxigenului în sânge în timpul trecerii acestuia prin plămâni, pot de asemenea să crească ratele de producție ale eritrocitelor. Acest rezultat este evident în special în *insuficiența cardiacă* și în multe *boli pulmonare* deoarece hipoxia tisulară provocată de aceste afecțiuni crește producția de eritrocite, ducând la creșterea hematocritului precum și a volumului sangvin total.

Eritropoietina stimulează producția de eritrocite, iar formarea ei este amplificată de hipoxie. Principalul stimul pentru producția de eritrocite în stările cu nivel redus de oxigen este un hormon circulant numit *eritropoietină*, o glicoproteină cu o greutate moleculară de aproximativ 34.000. În absența eritropoietinei, hipoxia are un efect nesemnificativ sau nu are niciun efect în stimularea producției de eritrocite. Totuși, când mecanismul eritropoietinei este funcțional, hipoxia determină o creștere marcată a producției de eritropoietină, iar aceasta la rândul ei stimulează producția de eritrocite până la ameliorarea hipoxiei.

Eritropoietina se formează în special în rinichi. În mod normal, aproximativ 90% din întreaga cantitate de eritropoietină se formează în rinichi și restul se formează mai ales în ficat. Nu se știe cu exactitate unde se formează eritropoietina în rinichi. Unele studii sugerează că eritropoietina este secretată în special de celulele interstițiale asemănătoare fibroblastelor care înconjoară tubii din zona corticală și zona medulară externă, unde se produce cel mai mare consum de oxigen din rinichi. Probabil și alte celule, inclusiv celulele epiteliale renale, secretă eritropoietină ca răspuns la hipoxie.

Hipoxia țesutului renal determină niveluri tisulare crescute ale *factorului indus de hipoxie 1* (HIF-1), care are rolul de factor de transcripție pentru un mare număr de gene activate de hipoxie, inclusiv pentru gena eritropoietinei. HIF-1 se leagă de un *element de răspuns la hipoxie*, care se găsește în gena eritropoietinei și care induce transcripția ARNm, determinând creșterea sintezei de eritropoietină.

Uneori, hipoxia din alte părți ale corpului, dar nu și cea din rinichi, stimulează secreția renală de eritropoietină, ceea ce sugerează că este posibil să existe niște senzori non-renali care trimit un semnal adițional rinichilor pentru a produce acest hormon. În special noradrenalina, adrenalina și câteva prostaglandine stimulează producția de eritropoietină.

Nefrectomia bilaterală sau distrugerea ambilor rinichi de către o boală renală conduce invariabil la anemie severă, deoarece cele 10% din cantitatea normală de eritropoietinaă produse în alte țesuturi (în special în ficat) pot să inducă formarea numai a 1/3-1/2 din numărul total de eritrocite necesare organismului.

Eritropoietina stimulează producția de proeritroblaști din celulele stem hematopoietice. Când un animal sau o persoană sunt plasate într-o atmosferă cu nivel scăzut de oxigen, eritropoietina începe să se formeze într-un interval de câteva minute sau ore, și atinge o producție maximă în primele 24 de ore. Totuși aproape niciun eritrocit nou nu apare în sângele circulant mai devreme de 5 zile. În urma acestei constatări, precum și a altor studii, s-a demonstrat că cel mai important efect al eritropoietinei este acela de a stimula producția de proeritroblaști din celulele stem hematopoietice din măduva osoasă. În plus, după formarea proeritoblaștilor, eritropoietina determină aceste celule să treacă mai rapid decât în mod normal prin diferitele stadii eritoblastice, grăbind și mai mult producția de noi eritrocite. Producția rapidă de celule continuă cât timp persoana este expusă la un nivel scăzut de oxigen sau până când au fost produse suficiente eritrocite pentru a transporta cantități adecvate de oxigen la țesuturi, în ciuda nivelului scăzut de

oxigen; în acest moment, rata producției de eritropoietină descrește până la un nivel care va menține numărul necesar de eritrocite, fără să inducă însă un exces.

În absența eritropoietinei, în măduva osoasă se formează puține eritrocite. Dimpotrivă, când se formează cantități mari de eritropoietină și când este disponibil suficient fier și alte substanțe nutritive necesare, rata producției de eritrocite poate crește de 10 ori față de normal, sau chiar mai mult. Prin urmare, mecanismul de control exercitat de eritropoietină asupra producției de eritrocite este unul puternic.

Maturarea eritrocitelor necesită vitamina B_{12} (cianocobalamină) și acid folic

Datorită necesității continue de a reîmprospăta eritrocitele, creșterea și diviziunea celulelor eritropoietice din măduva osoasă sunt printre cele mai rapide procese din organism. Prin urmare, cum era și de așteptat, maturarea și rata lor de producție sunt influențate foarte mult de starea de nutriție a persoanei respective.

Pentru maturarea finală a eritrocitelor sunt importante în special două vitamine, *vitamina B_{12}* și *acidul folic*. Ambele vitamine sunt esențiale pentru sinteza ADN-ului, fiecare fiind implicată pe o altă cale în formarea de timidin trifosfat, una din componentele esențiale ale ADN-ului. Prin urmare, lipsa fie a vitaminei B_{12} fie a acidului folic determină formarea unui ADN anormal și diminuat cantitativ și, în consecință, eșecul maturării nucleare și al diviziunii celulare. Mai mult, celulele eritroblastice din măduva osoasă nu numai că nu mai reușesc să prolifereze rapid, ci produc eritrocite mai mari decât în mod normal numite *macrocite*, iar celula în sine are o membrană subțire și este adesea neregulată, mare și ovală, în locul discului biconcav obișnuit. Aceste celule insuficient formate, după intrarea în circulația sangvină, sunt capabile să transporte oxigen în mod normal, dar fragilitatea lor le face să aibă o viață scurtă, între jumătate și o treime din normal. Prin urmare, deficiența de vitamina B_{12} sau de acid folic determină o *maturare insuficientă* în procesul de eritropoieză.

Eșecul maturării determinat de absorbția insuficientă de vitamină B_{12} din tractul gastrointestinal – anemia pernicioasă. O cauză obișnuită de eșec al maturării eritrocitelor este absorbția insuficientă a vitaminei B_{12} din tractul gastrointestinal. Situația apare adesea în boala numită *anemie pernicioasă*, în care disfuncția fundamentală este dată de *atrofia mucoasei gastrice* care nu poate produce secreții gastrice normale. Celulele parietale ale glandelor gastrice secretă o glicoproteină numită *factor intrinsec*, care se combină cu vitamina B_{12} din alimentație și o face disponibilă pentru absorbția intestinală. Face acest lucru astfel:

1. Factorul intrinsec se leagă strâns de vitamina B_{12}. În această stare legată, vitamina B_{12} este protejată împotriva digestiei de către secrețiile gastrointestinale.
2. Fiind încă în starea de legată, factorul intrinsec se leagă de receptorii specifici localizați la nivelul marginii în perie a celulelor mucoasei ileale.
3. Vitamina B_{12} este apoi transportată în sânge în următoarele câteva ore prin procesul de pinocitoză, care transportă împreună factorul intrinsec și vitamina prin membrană.

Prin urmare, absența factorului intrinsec scade disponibilitatea vitaminei B_{12} din cauza absorbției insuficiente a vitaminei.

După absorbția vitaminei B_{12} din tractul gastrointestinal, ea este depozitată în cantități mari în ficat și apoi este eliberată lent, în funcție de necesarul măduvei osoase. Cantitatea minimă de vitamină B_{12} necesară zilnic pentru a menține maturarea normală a eritrocitelor este de doar 1-3 micrograme, iar depozitele normale din ficat și din alte țesuturi ale corpului sunt de circa 1000 de ori mai mari. Prin urmare, de obicei sunt necesari 3 sau 4 ani de malabsorbție a vitaminei B_{12} pentru a se instala anemie prin eșecul maturării.

Eșecul maturării determinat de deficitul de acid folic (acid pteroilglutamic). Acidul folic se găsește în mod normal în legumele verzi, unele fructe și unele tipuri de carne (în special în ficat). Totuși se distruge ușor prin prelucrarea termică a alimentelor. De asemenea, persoanele cu tulburări de absorbția gastrointestinale, cum este boala frecvent întâlnită a intestinului subțire numită *boala celiacă (sprue)*, au adesea dificultăți mari în absorbția acidului folic și a vitaminei B_{12}. Prin urmare, în multe cazuri de eșec al maturării eritrocitelor, cauza este deficitul de absorbție intestinală a acidului folic și vitaminei B_{12}.

FORMAREA HEMOGLOBINEI

Sinteza hemoglobinei începe în etapa de proeritroblast și continuă chiar și în stadiul de reticulocit. Ca urmare, când reticulocitele părăsesc măduva osoasă și trec în fluxul sangvin continuă să formeze cantități neînsemnate de hemoglobină timp de aproximativ o zi până când devin eritrocite mature.

Figura 33-5 prezintă reacțiile chimice principale în formarea hemoglobinei. Mai întâi, succinil-CoA, care se formează în ciclul metabolic Krebs (explicat în Capitolul 68), se leagă de glicină, formând astfel o moleculă de pirol. La rândul lor, patru molecule de pirol se unesc pentru a forma protoporfirina IX, care leagă apoi fierul pentru a forma molecula *hem*. În cele din urmă, fiecare moleculă hem se leagă de un lanț polipetidic lung, o *globină* sintetizată de

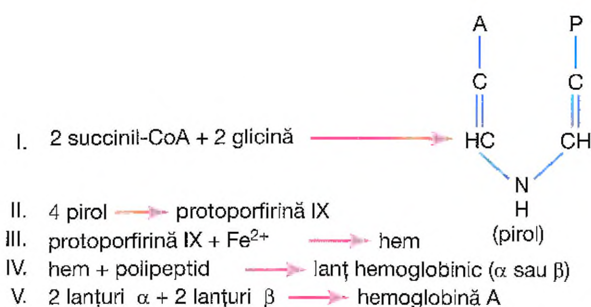


Figura 33-5. Formarea hemoglobinei

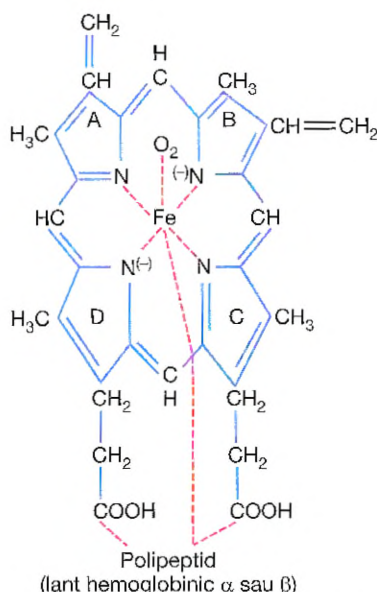


Figura 33-6. Structura de bază a radicalului hem, prezentând unul dintre cele patru lanțuri hem care se leagă unul de altul și cu globina, pentru a forma molecula de hemoglobină.

ribozomi, formând o subunitate a hemoglobinei numită *lanț hemoglobinic* (**Figura 33-6**). Fiecare lanț are o masă moleculară de aproximativ 16.000; la rândul lor, patru din aceste lanțuri se leagă unul de altul slab, formând molecula de hemoglobină.

Există mai multe mici variații între diferitele lanțuri hemoglobinice subunitare, în funcție de compoziția aminoacizilor din regiunea polipeptidică. Diferitele tipuri de lanțuri sunt denumite *lanțuri alfa, lanțuri beta, lanțuri gamma* și *lanțuri delta.* Cea mai obișnuită formă de hemoglobină în corpul uman, *hemoglobina A*, este o combinație de *două lanțuri alfa* și de *două lanțuri beta.* Hemoglobina A are o masă moleculară de 64.458.

Deoarece fiecare lanț hemoglobinic are o grupare hemică protetică ce conține un atom de fier și deoarece există patru lanțuri hemoglobinice în fiecare moleculă de hemoglobină, se găsesc patru atomi de fier în fiecare moleculă de hemoglobină; fiecare dintre aceștia se poate lega slab cu o moleculă de oxigen, astfle încât o moleculă de hemoglobină are capacitatea de a transporta 4 molecule de oxigen (sau 8 atomi de oxigen).

Tipurile de lanțuri hemoglobinice din molecula de hemoglobină determină afinitatea de legare a hemoglobinei de oxigen. Anomaliile lanțurilor pot altera și caracteristicile fizice ale moleculei de hemoglobină. De exemplu, în *siclemie (anemia falciformă)*, aminoacidul *valină* este înlocuit cu *acidul glutamic* într-un punct din fiecare din cele două lanțuri beta. Când acest tip de hemoglobină este expus la un nivel scăzut de oxigen, el formează în interiorul hematiilor cristale alungite care uneori pot atinge lungimea de 15 microni. Aceste cristale fac aproape imposibilă trecerea celulelor prin multe capilare mici, iar vârfurile ascuțite ale cristalelor pot rupe membranele celulare, provocând anemia cu celule în seceră.

Hemoglobina se combină reversibil cu oxigenul. Cea mai importantă caracteristică a moleculei de hemoglobină este capacitatea ei de a se combina slab și reversibil cu oxigenul. Această abilitate este discutată în detaliu în Capitolul 41 în legătură cu respirația deoarece cea mai importantă funcție a hemoglobinei este de a se combina cu oxigenul din plămâni și, apoi, de a elibera rapid acest oxigen în capilarele țesuturilor periferice, unde presiunea gazoasă a oxigenului este mai mică decât în plămâni.

Oxigenul *nu* se combină cu cele două valențe pozitive ale fierului din molecula de hemoglobină. În schimb, se leagă slab cu una dintre așa-numitele legături coordinative ale atomului de fier. Această legătură este extrem de slabă, așa încât combinația este ușor reversibilă. Mai mult, oxigenul nu devine oxigen ionic, ci este transportat ca oxigen molecular (compus din doi atomi de oxigen) la țesuturi, unde, datorită combinației slabe și ușor reversibile, este eliberat în fluidele tisulare sub formă de oxigen molecular și nu ca oxigen ionic.

METABOLISMUL FIERULUI

Deoarece fierul este important pentru formarea nu numai a hemoglobinei, dar și a altor elemente esențiale ale organismului (e.g. *mioglobina, citocromii, citocrom oxidaza, peroxidaza* și *catalaza*), este importantă înțelegerea mijloacelor prin care fierul este utilizat în organism. Cantitatea totală de fier din corpul uman este în medie de 4-5 grame, din care aproximativ 65% se găsesc sub formă de hemoglobină. Aproximativ 4% se găsesc sub formă de mioglobină, 1% este sub forma a diverși compuși hemici care stimulează oxidarea intracelulară, 0,1% se află în combinație cu proteina transferină din plasma sangvină, iar 15-30% sunt stocate în scopul utilizării ulterioare, în special în sistemul reticuloendotelial și în celulele parenchimului hepatic, predominant sub formă de feritină.

Transportul și depozitarea fierului. Transportul, depozitarea și metabolismul fierului sunt prezentate în diagrama din **Figura 33-7** și pot fi explicate astfel: după ce este absorbit din intestinul subțire, fierul se leagă imediat în plasmă de o beta-globulină, *apotransferina*, formând *transferina*, care apoi este transportată în plasmă. Fierul este slab legat în molecula de transferină și, prin urmare, poate fi eliberat în orice celulă și în orice regiune din organism. Excesul de fier din sânge este depozitat *în special* în hepatocite și mai puțin în celulele reticuloendoteliale din măduva osoasă.

În citoplasma celulară, fierul se leagă de o proteină, *apoferitina*, formând *feritina.* Apoferitina are o masă moleculară de aproximativ 460.000, și cantități variabile de fier se pot asocia în grupuri de radicali de fier care se leagă de această proteină cu moleculă mare; prin urmare, feritina poate conține atât concentrații mici de fier, cât și concentrații mari.

Cantități mai mici de fier din depozite se găsesc într-o formă extrem de insolubilă numită *hemosiderină.* Acest

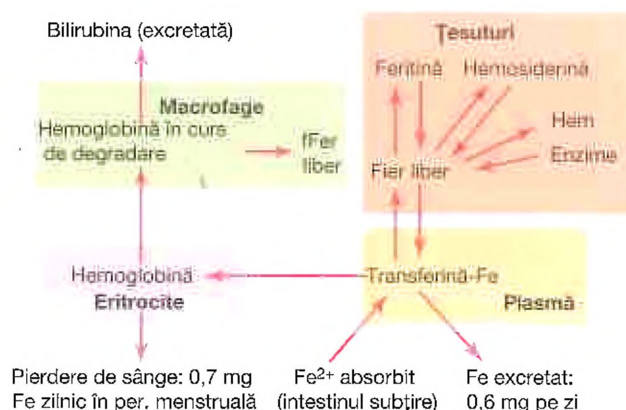


Figura 33-7. Transportul și metabolismul fierului

lucru se întâmplă în special când cantitatea totală de fier din organism depășește capacitatea de depozitare a apoferitinei. Hemosiderina este depozitată în celule sub formă de granule mari care pot fi observate microscopic. Dimpotrivă, particulele de feritină sunt așa de mici și de dispersate încât nu pot fi văzute în citoplasma celulelor decât cu ajutorul microscopului electronic.

Când cantitatea de fier din plasmă devine insuficientă, o parte din fierul din depozitele de feritină este extras cu ușurință și este transportat sub formă de transferină plasmatică în regiuni ale organismului unde este nevoie de el. O caracteristică unică a moleculei de transferină este capacitatea sa de legare puternică de receptorii membranari ai eritroblaștilor din măduva osoasă. Apoi transferina pătrunde în eritroblast prin endocitoză împreună cu fierul legat de ea. Acolo transferina livrează fierul direct mitocondriilor, unde este sintetizat hemul. La persoanele care nu au cantități suficiente de transferină în sânge, eșecul transportului de fier în eritroblaști poate provoca *anemie hipocromă* severă (adică, hematiile conțin mult mai puțină hemoglobină decât în mod normal).

Când eritrocitele și-au încheiat durata de viață de aproximativ 120 de zile și sunt distruse, hemoglobina eliberată din celule este ingerată de celulele sistemului monocito-macrofagic. Acolo, fierul este eliberat și este depozitat mai ales sub formă de feritină, cu scopul de a fi utilizat la nevoie pentru formarea unor noi molecule de hemoglobină.

Pierderile zilnice de fier. Un bărbat elimină aproximativ 0,6 mg de fier în fiecare zi, în special prin materiile fecale. Cantități suplimentare de fier se pierd când apare o sângerare. În cazul femeilor, eliminarea suplimentară prin sângele menstrual determină o medie a pierderilor de fier de aproximativ 1,3 mg/zi.

Absorbția de fier în tractul intestinal

Fierul este absorbit în toate segmentele intestinului subțire, în special prin următorul mecanism: Ficatul secretă cantități moderate de *apotransferină* în bilă, care se varsă prin ductul biliar în duoden. Aici apotransferina se leagă de fierul liber și, de asemenea, de unii compuși ai fierului, precum hemoglobina și mioglobina din carne, două dintre sursele cele mai importante de fier din alimentație. Compusul rezultat în urma acestei asocieri se numește *transferină*. La rândul ei, transferina este atrasă și se leagă de receptorii din membranele celulelor epiteliale intestinale. Apoi, prin pinocitoză, molecula de transferină, care transportă fier, este absorbită în celulele epiteliale și ulterior eliberată în capilarele sangvine subiacente acestor celule sub formă de *transferină plasmatică*.

Absorbția de fier din intestin este extrem de lentă, cu o rată maximă de doar câteva miligrame pe zi. Această rată de absorbție lentă face ca și atunci când cantități imense de fier sunt prezente în alimentație, numai o proporție foarte mică poate fi absorbită.

Reglarea cantității totale de fier din organism prin controlul ratei de absorbție. Când corpul devine saturat cu fier, astfel încât în general toată apoferitina din zonele de depozitare a fierului este deja legată de fier, rata de absorbție suplimentară a fierului din tractul intestinal devine foarte scăzută. Dimpotrivă, când se golesc depozitele de fier, rata de absorbție se poate accelera de peste 5 ori. Astfel, cantitatea totală de fier din organism este reglată mai ales prin schimbarea ratei de absorbție.

DURATA DE VIAȚĂ A ERITROCITELOR ESTE DE APROXIMATIV 120 DE ZILE

După ce eritrocitele eliberate din măduva osoasă ajung în sistemul circulator, ele rămân în sânge în mod normal în medie timp de 120 de zile înainte de a fi distruse. Chiar dacă eritrocitele mature nu au nucleu, mitocondrii sau reticul endoplasmic, au totuși enzime citoplasmatice care sunt capabile să metabolizeze glucoza și să formeze cantități mici de adenozin-trifosfat. De asemenea, aceste enzime (1) mențin flexibilitatea membranei celulare, (2) mențin transportul membranar de ioni, (3) păstrează fierul din hemoglobină în formă feroasă mai curând decât în formă ferică și (4) previn oxidarea proteinelor din eritrocite. Chiar și așa, sistemele metabolice ale eritrocitelor bătrâne devin din ce în ce mai puțin active, iar celulele devin tot mai fragile, probabil deoarece procesele lor vitale se epuizează.

Îndată ce membrana celulară devine fragilă, celula se rupe în timpul trecerii printr-un punct îngust din circulație. Multe eritrocite se autodistrug în splină, unde trec cu greu prin capilarele din pulpa roșie. Acolo spațiile dintre trabeculele structurale ale pulpei roșii, printre care trebuie să treacă cele mai multe dintre celule, au doar 3 microni lățime, în comparație cu diametrul de 8 microni al eritrocitului. Atunci când splina este extirpată, numărul de eritrocite bătrâne și anormale din circulația sangvină crește considerabil.

Distrugerea hemoglobinei de către macrofage. După distrugerea eritrocitelor soldată cu eliberarea hemoglobinei, aceasta este fagocitată aproape imediat de macrofagele din multe regiuni ale organismului, dar în special de celulele Kupffer din ficat și de macrofagele din splină și din măduva

osoasă. În următoarele ore sau zile, macrofagele eliberează fierul din hemoglobină și îl transferă din nou în sânge pentru a fi transportat de transferină fie în măduva osoasă pentru producerea de noi eritrocite, fie în ficat și în alte țesuturi pentru depozitarea sub formă de feritină. Porfirina din molecula de hemoglobină este transformată de macrofage, în mai multe etape, în pigmentul biliar *bilirubină*, care este eliberat în sânge și apoi este îndepărtat din organism prin secretarea lui în bilă, de către ficat; acest proces este discutat în legătură cu funcția hepatică în Capitolul 71.

ANEMIILE

Anemia este deficitul de hemoglobină din sânge, care poate fi determinat fie de existența unui număr prea mic de eritrocite, fie de o cantitate redusă de hemoglobină în aceste celule. Anumite tipuri de anemie și cauzele lor fiziologice sunt descrise în secțiunile următoare.

Anemia prin pierdere de sânge. După o hemoragie rapidă, organismul poate înlocui componenta lichidiană din plasmă în 1-3 zile, dar această reacție duce la o concentrație scăzută a eritrocitelor. Dacă nu apare o a doua hemoragie, concentrația eritrocitelor revine de obicei la normal în 3 până la 6 săptămâni.

Când are loc o pierdere cronică de sânge, cantitatea de fier absorbită din intestin nu este suficientă pentru a asigura formarea hemoglobinei într-un ritm la fel de rapid care să compenseze pierderea ei. În aceste condiții sunt produse eritrocite mult mai mici decât în mod normal care au prea puțină hemoglobină în interiorul lor, determinând *anemia hipocromă microcitară*, care este prezentată în **Figura 33-3.**

Anemia aplastică datorată disfuncției măduvei osoase. Aplazia medulară este lipsa funcționării măduvei osoase. De exemplu, expunerea la doze mari de radiații sau de chimioterapie în tratamentul cancerului poate distruge celulele stem din măduva osoasă, distrugere urmată în câteva săptămâni de anemie. La fel, doze mari ale anumitor substanțe chimice toxice, precum insecticidele sau benzenul din benzină, pot avea același efect. În tulburările autoimune, precum lupusul eritematos, sistemul imunitar începe să atace celule sănătoase precum celulele stem din măduva osoasă, ceea ce poate provoca anemie aplastică. În aproape jumătate din cazurile de anemie aplastică cauza este necunoscută, afecțiuneafiind numită *anemie aplastică idiopatică.*

De obicei, anemia aplastică duce la deces dacă nu se instituie tratamentul cu transfuzii sangvine – care pot crește temporar numărul de eritrocite – sau dacă nu se efectuează transplant de măduvă osoasă.

Anemia megaloblastică. Pe baza discuției de mai sus despre vitamina B_{12}, acidul folic și factorul intrinsec din mucoasa stomacului, este ușor de înțeles că pierderea oricăruia dintre acestea poate duce la o diviziune lentă a eritroblaștilor în măduva osoasă. Ca rezultat, eritrocitele cresc prea mari, au forme ciudate și sunt numite *megaloblaste.* Astfel, atrofia mucoasei gastrice, cum se întâmplă în *anemia pernicioasă*, sau pierderea stomacului în totalitate în urma gastrectomiei chirurgicale totale, pot duce la anemie megaloblastică. De asemenea, anemia megaloblastică apare adesea la pacienții care au sprue tropical, în care acidul folic, vitamina B_{12} și alți compuși ai vitaminei B sunt absorbiți insuficient. Deoarece în aceste condiții eritroblaștii nu pot prolifera suficient de rapid pentru a forma un număr normal de eritrocite, hematiile care se formează sunt în cea mai mare parte supradimensionate, au forme ciudate și membrane fragile. Aceste celule se rup ușor, iar numărul de eritrocite necesar pentru o funcționalitate adecvată este marcat crescut.

Anemia hemolitică. Diferitele anomalii ale eritrocitelor, multe dintre ele ereditare, fac celulele fragile, astfel încât se rup ușor când traversează capilarele, în special în splină. Chiar dacă numărul de eritrocite formate poate fi normal sau chiar mult mai mare decât cel normal în unele boli hemolitice, durata de viață a acestor eritrocite fragile este atât de mică încât ele sunt distruse mai repede decât pot fi formate și astfel se dezvoltă o anemie severă.

În *sferocitoza ereditară,* eritrocitele sunt foarte mici și *sferice* în loc să fie discuri biconcave. Aceste celulele nu pot rezista forțelor de compresiune pentru că nu au structura normală a membranei, laxă și asemănătoare unui sac, ca în cazul discului biconcav. În timpul trecerii prin pulpa splenică și prin alte structuri vasculare înguste se rup cu ușurință la cea mai ușoară compresie.

În *siclemie* (*anemia cu celule în seceră*), care apare la 0,3-1% din populația de culoare din vestul Africii și din SUA, celulele au un tip anormal de hemoglobină numit *hemoglobină S*, care conține lanțuri beta anormale în molecula de hemoglobină, cum s-a explicat deja în acest capitol. Când este expusă unei concentrații scăzute de oxigen, această hemoglobină precipită sub formă de cristale lungi în interiorul eritrocitelor. Aceste cristale alungesc celula și îi dau aspectul unei seceri în locul aspectului de disc biconcav. De asemenea, hemoglobina precipitată deteriorează membrana celulară, așa încât celulele devin foarte fragile, provocând o anemie severă. Astfel de pacienți sunt confruntați adesea cu un cerc vicios de evenimente numit „criza" bolii cu celule în seceră, care determină ruperea eritrocitelor, ceea ce provoacă scăderea ulterioară a presiunii oxigenului și apariția unui număr și mai mare de celule în seceră și distrugerea mai multor eritrocite. Odată început, procesul progresează rapid, având ca rezultat final o scădere gravă a eritrocitelor în câteva ore și, în unele cazuri, decesul.

În *eritroblastoza fetală*, hematiile Rh-pozitive ale fătului sunt atacate de anticorpii mamei cu Rh negativ. Acești anticorpi induc scăderea rezistenței celulelor Rh-pozitive, determinând ruperea lor rapidă și provocând o anemie severă a copilului. Această afecțiune este discutată în Capitolul 36 în legătură cu factorul Rh sangvin. Formarea extrem de rapidă de noi eritrocite pentru a înlocui celulele distruse în eritroblastoza fetală determină eliberarea din

măduva osoasă a unui număr mare de forme *blastice* tinere (*eritroblaști*) ale seriei eritrocitare.

EFECTELE ANEMIEI ASUPRA FUNCȚIONĂRII SISTEMULUI CIRCULATOR

Vâscozitatea sângelui, care a fost discutată în Capitolul 14, depinde masiv de concentrația de eritrocite din sânge. La persoanele cu anemie severă, vâscozitatea sângelui poate scădea până la o valoare de 1,5 ori mai mare decât cea a apei, comparativ cu valoarea normală, care este de 3ori m ai mare decât vâscozitatea apei. Această schimbare scade rezistența la fluxul sangvin în vasele sangvine periferice, astfel încât o cantitate de sânge mult mai mare decât cea normală străbate țesuturile și se întoarce la inimă, amplificând astfel foarte mult debitul cardiac. Mai mult, hipoxia provocată de diminuarea transportului sangvin de oxigen determină dilatarea vaselor de sânge periferice, permițând o și mai mare creștere a întoarcerii sângelui la inimă și creșterea debitului cardiac la un nivel și mai mare – uneori de trei-patru ori mai mare decât cel normal. Astfel, unul dintre efectele majore ale anemiei este *creșterea marcată a debitului cardiac*, precum și *creșterea travaliului cardiac.*

Debitul cardiac crescut la persoanele cu anemie compensează parțial efectul transportului redus de oxigen din anemie pentru că, deși fiecare unitate din cantitatea de sânge transportă doar cantități mici de oxigen, rata de curgere a sângelui poate să fie suficient de crescută încât o cantitate aproape normală de oxigen să fie de fapt transportată în țesuturi. Totuși, atunci când o persoană cu anemie face efort, cordul nu mai are capacitatea de a pompa o cantitate de sânge mult mai mare decât cea pompată deja în repaus. În consecință, în timpul efortului, care crește foarte mult nevoia de oxigen din țesuturi, se produce hipoxia extremă a țesuturilor și poate apărea *insuficiența cardiacă acută.*

POLICITEMIA

Policitemia secundară. Ori de câte ori țesuturile devin hipoxice din cauza nivelului prea mic al oxigenului din aerul respirat, cum ar fi la altitudini mari, sau din cauza transportului insuficient de oxigen la țesuturi, ca în insuficiența cardiacă, organele hematoformatoare produc automat cantități mari de eritrocite suplimentare. Această afecțiune se numește *policitemie secundară* și numărul de eritrocite crește de obicei la 6-7 milioane/mm^3, cu aproximativ 30% mai mult decât valoarea normală.

Un tip obișnuit de policitemie secundară, numit *policitemie fiziologică*, apare la persoanele care trăiesc la altitudini de 4000-5000 de metri, unde nivelul oxigenului atmosferic este foarte scăzut. Numpărul de hematii este în general de 6-7 milioane/mm^3, ceea ce permite acestor persoane să efectueze efort susținut îndelungat chiar și într-o atmosferă rarefiată.

Policitemia vera (eritremia). Pe lângă policitemia fiziologică, există și o afecțiune patologică numită *policitemia vera*, în care numărul de hematii poate fi de 7-8 milioane/mm^3 și hematocritul poate ajunge la 60-70% în loc de 40-45% cât este în mod normal. Policitemia vera este provocată de o aberație genetică în celulele stem care produc celulele sangvine. Celulele blastice nu mai opresc producția de eritrocite atunci când există deja un număr suficient de celule. Acest lucru determină producția în exces de eritrocite, în aceeași manieră în care o tumoră de sân determină producția în exces a unui anumit tip de celulă mamară. Această afecțiune determină, de obicei, producția în exces și de leucocite și de trombocite.

În policitemia vera nu crește numai hematocritul, ci și volumul sangvin total, uneori până la un nivel de două ori mai mare decât normal. Ca rezultat, întregul sistem vascular devine foarte congestiv. De asemenea, multe dintre capilarele sangvine sunt obstruate de sângele îngroșat; vâscozitatea sângelui în policitemia vera uneori crește de la o valoare normală (de 3 ori mai mare decât vâscozitatea apei) până lao valoare de 10 ori mai mare decât vâscozitatea apei.

EFECTUL POLICITEMIEI ASUPRA FUNCȚIONĂRII SISTEMULUI CIRCULATOR

Din cauza creșterii foarte mari a vâscozității sângelui în policitemie, fluxul sangvin prin vasele de sânge periferice este adesea foarte lent. Datorită factorilor care reglează întoarcerea sângelui la inimă, discutați în Capitolul 20, creșterea vâscozității sangvine *scade* rata întoarcerii venoase la inimă. În schimb, volumul sangvin crește foarte mult în policitemie, ceea ce tinde să *crească* întoarcerea venoasă. De fapt, debitul cardiac în policitemie nu este departe de normal deoarece cei doi factori tind mai mult sau mai puțin să se neutralizeze reciproc.

Presiunea arterială este, de asemenea, normală la cele mai multe persoane cu policitemie, deși la aproximativ o treime din acestea presiunea arterială este crescută. Aceasta înseamnă că mecanismele de reglare a presiunii sangvine pot, de obicei, să compenseze tendința ca vâscozitatea crescută a sângelui să crească rezistența periferică și, astfel, să crească presiunea arterială. Totuși, dincolo de anumite limite, aceste mecanisme sunt insuficiente și apare hipertensiunea.

Culoarea tegumentului depinde într-o mare măsură de cantitatea de sânge din plexul venos subpapilar cutanat. În policitemia vera, cantitatea de sânge din acest plex este foarte crescută. Mai mult, deoarece sângele trece lent prin capilarele cutanate înainte de a intra în plexul venos, este dezoxigenată o cantitate de hemoglobină mai mare decât cea normală. Culoarea albastră a acestei hemoglobine dezoxigenate maschează culoarea roșie a hemoglobinei oxigenate. Prin urmare, o persoană cu policitemie vera are de obicei un ten roșu-pletoric, iar tegumentele au o tentă albăstruie (cianotică).

Bibliografie

Alayash AI: Oxygen therapeutics: can we tame haemoglobin? Nat Rev Drug Discov 3:152, 2004.

Bizzaro N, Antico A: Diagnosis and classification of pernicious anemia. Autoimmun Rev 13:565, 2014.

Coates TD: Physiology and pathophysiology of iron in hemoglobin-associated diseases. Free Radic Biol Med 72C:23, 2014.

Franke K, Gassmann M, Wielockx B: Erythrocytosis: the HIF pathway in control. Blood 122:1122, 2013.

Haase VH: Regulation of erythropoiesis by hypoxia-inducible factors. Blood Rev 27:41, 2013.

Hentze MW, Muckenthaler MU, Andrews NC: Balancing acts: molecular control of mammalian iron metabolism. Cell 117:285, 2004.

Jelkmann W: Regulation of erythropoietin production. J Physiol 589:1251, 2011.

Kato GJ, Gladwin MT: Evolution of novel small-molecule therapeutics targeting sickle cell vasculopathy. JAMA 300:2638, 2008.

Kee Y, D'Andrea AD: Molecular pathogenesis and clinical management of Fanconi anemia. J Clin Invest 122:3799, 2012.

Mastrogiannaki M, Matak P, Peyssonnaux C: The gut in iron homeostasis: role of HIF-2 under normal and pathological conditions. Blood 122:885, 2013.

Metcalf D: Hematopoietic cytokines. Blood 111:485, 2008.

Noris M, Remuzzi G: Atypical hemolytic-uremic syndrome. N Engl J Med 361:1676, 2009.

Platt OS: Hydroxyurea for the treatment of sickle cell anemia. N Engl J Med 358:1362, 2008.

Stabler SP: Clinical practice. Vitamin B_{12} deficiency. N Engl J Med 368:149, 2013.

Steinberg MH, Sebastiani P: Genetic modifiers of sickle cell disease. Am J Hematol 87:795, 2012.

Yoon D, Ponka P, Prchal JT: Hypoxia. 5. Hypoxia and hematopoiesis. Am J Physiol Cell Physiol 300:C1215, 2011.



Rezistența organismului la infecții: I. Leucocitele, granulocitele, sistemul monocito-macrofagic și inflamația

Organismul uman este expus continuu la bacterii, virusuri, fungi și paraziți, toți aceștia găsindu-se în mod normal, în număr variabil, pe tegument, în cavitatea bucală, căile respiratorii, tractul intestinal, pe mucoasele oculare și chiar în tractul urinar. Dintre acești agenți infecțioși, mulți sunt capabili să provoace anomalii severe ale funcțiilor fiziologice sau chiar moartea dacă invadează țesuturi mai profunde. De asemenea, suntem expuși intermitent la alte bacterii și virusuri extrem de infecțioase în afară de cele prezente în mod normal, iar acești agenți pot provoca boli acute mortale precum pneumonia, infecția streptococică și febra tifoidă.

Organismul uman deține un sistem special pentru combaterea diferiților agenți infecțioși și toxici. Acest sistem este compus din leucocitele din sânge (celulele albe [WBC]) și din celulele tisulare derivate din leucocite. Aceste celule acționează împreună împiedicând apariția bolii prin două modalități: (1) distrugerea prin *fagocitoză a* bacteriilor sau virusurilor care pătrund în corp și (2) formarea de *anticorpi* și de *limfocite sensibilizate* care pot distruge sau inactiva elementul agresor. Acest capitol se referă la primul mecanism, iar Capitolul 35, la cel de-al doilea.

LEUCOCITELE (CELULELE ALBE)

Leucocitele, numite și *globule albe*, sunt *unitățile mobile* ale sistemului de apărare al organismului. Ele se formează parțial în măduva osoasă (*granulocitele, monocitele* și o parte din *limfocite*) și parțial în țesutul limfatic (*limfocitele* și *plasmocitele*). După formare, leucocitele sunt transportate pe cale sangvină spre diferite regiuni ale corpului unde acțiunea lor este necesară.

Adevărata importanță a leucocitelor este aceea că cele mai multe dintre ele sunt transportate în mod specific în zonele de infecție și inflamație severă, unde asigură o apărare rapidă și puternică împotriva agenților infecțioși. Cum se va vedea mai departe, granulocitele și monocitele au o capacitate specială de „a găsi și a distruge" un agresor străin organismului.

CARACTERISTICILE GENERALE ALE LEUCOCITELOR

Tipuri de leucocite. În mod normal, în sânge sunt prezente șase tipuri de leucocite: *polimorfonucleare neutrofile, polimorfonucleare eozinofile, polimorfonucleare bazofile, monocite, limfocite* și, uneori, *plasmocite.* În plus, există un număr mare de *trombocite,* care sunt fragmente ale unui alt tip de celulă asemănătoare cu WBC care se găsește în măduva osoasă, *megacariocitul.* Primele trei tipuri de celule, celulele polimorfonucleare, au toate un aspect granular, cum sunt celulele cu numărul 7, 10 și 12 din **Figura 34-1** și din acest motiv sunt numite *granulocite* sau, în terminologia clinică, „PMN" (polimorfonucleare) pentru că au mai mulți nuclei.

Granulocitele și monocitele protejează organismul împotriva microorganismelor care-l invadează prin ingerarea lor (*fagocitoză*) sau prin eliberarea de substanțe antimicrobiene sau proinflamatoare care au efecte multiple ce ajută la distrugerea agresorului. Limfocitele și plasmocitele acționează mai ales în legătură cu sistemul imunitar, cum se va discuta în Capitolul 35. Funcția specifică a trombocitelor este de a activa mecanismele de coagulare a sângelui, ceea ce se va discuta în Capitolul 37.

Concentrația diferitelor tipuri de leucocite în sânge. Adultul are aproximativ 7000 de leucocite pe *microlitru* de sânge (în comparație cu cele 5 milioane de eritrocite [RBC] pe microlitru). Din numărul total de leucocite, procentajul normal al diferitelor tipuri este aproximativ următorul:

Polimorfonucleare neutrofile	62%
Polimorfonucleare eozinofile	2,3%
Polimorfonucleare bazofile	0,4%
Monocite	5,3%
Limfocite	30%

Numărul normal de trombocite, care sunt doar fragmente de celule, este de aproximativ 300.000/microlitru.

FORMAREA LEUCOCITELOR

Diferențierea primară a celulelor stem hematopoietice pluripotente în diferite tipuri de celule stem specializate este prezentată în **Figura 33-2** din capitolul precedent. Pe lângă celulele angajate în formarea eritrocitelor, există două linii majore de formare a leucocitelor, liniile mieloidă și cea limfoidă. Partea stângă a **Figurii 34-1** prezintă *linia mieloidă,* începând cu *mieloblastul;* partea dreaptă prezintă *linia limfoidă,* începând cu *limfoblastul.*

Granulocitele și monocitele se formează doar în măduva osoasă. Limfocitele și plasmocitele sunt produse mai ales în diferitele țesuturi limfogene – în special în ganglionii

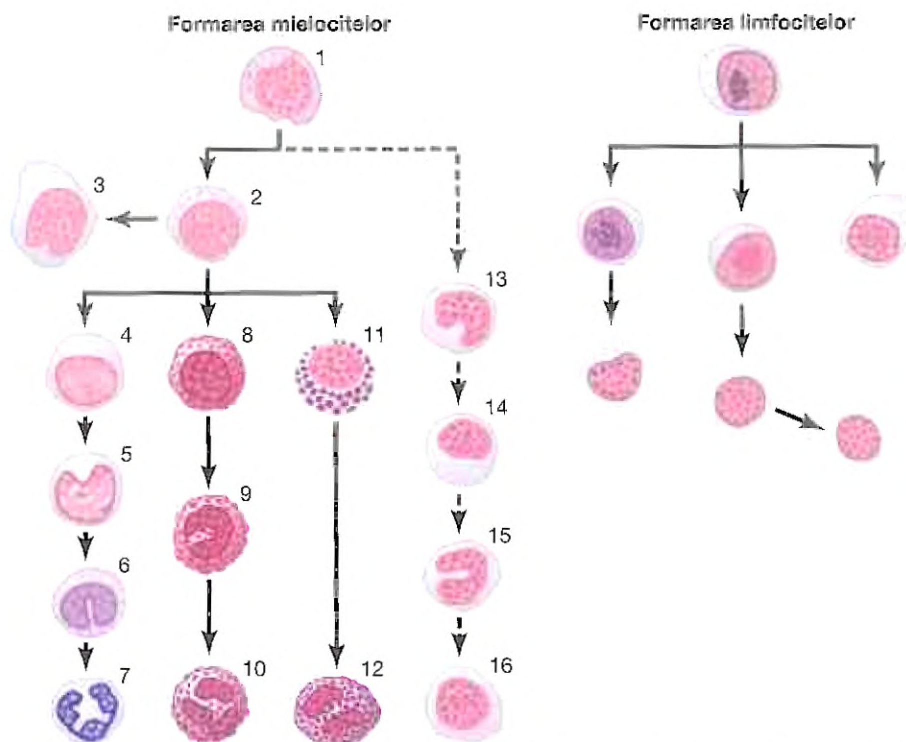


Figura 34-1. Formarea leucocitelor. Diferitele celule din seria mieloidă sunt: *1.* mieloblast; *2.* promielocit; *3.* megacariocit; *4.* mielocit neutrofil; *5.* metamielocit neutrofil tânăr; *6.* metamielocit neutrofil „nesegmentat"; *7.* polimorfonuclear neutrofil; *8.* mielocit eozinofil; *9.* metamielocit eozinofil; *10.* polimorfonuclear eozinofil; *11.* mielocit bazofil; *12.* polimorfonuclear bazofil; *13-16.* stadii de formare a monocitului.

limfatici, splină, timus, amigdale și în diferite acumulări de țesut limfatic din organism, cum sunt cele din măduva osoasă și din așa-numitele „plăci Peyer" localizate sub epiteliul intestinal.

Leucocitele formate în măduva osoasă sunt depozitate în măduvă până când este necesară prezența lor în sistemul circulator. Când apare această situație, diferiți factori determină eliberarea lor (acești factori vor fi discutați mai târziu). În mod normal, numărul de leucocite depozitate în măduvă este de aproximativ trei ori mai mare decât al celor care circulă în sânge. Aceasta reprezintă necesarul de celule pentru aproximativ 6 zile.

După cum este prezentat în **Figura 34-1**, megacariocitele (celula nr. 3) se formează și ele în măduva osoasă. Aceste megacariocite se fragmentează în măduva osoasă; fragmentele mici, cunoscute ca *plachete* (sau *trombocite*), trec apoi în sânge și au un rol foarte important în declanșarea coagulării sângelui.

DURATA DE VIAȚĂ A LEUCOCITELOR

Durata de viață a granulocitelor după eliberarea din măduva osoasă este în mod normal de 4-8 ore în circulație și de încă 4-5 zile în țesuturile unde este necesară prezența lor. În cazul unei infecții tisulare severe, această durată de viață totală este adesea scurtată la doar câteva ore deoarece granulocitele ajung mai rapid în zona infectată, își îndeplinesc funcțiile și sunt distruse în timpul procesului.

Monocitele au de asemenea un timp de tranzit scurt, 10-20 de ore în sânge, înainte să treacă în țesuturi prin peretele capilarelor. Odată ajunse în țesuturi, ele se măresc foarte mult și devin *macrofage tisulare* și, în această formă, pot trăi mai multe luni dacă nu sunt distruse în timpul activității lor de fagocitoză. Aceste macrofage tisulare sunt baza *sistemului de macrofage tisulare* (discutat mai jos în detaliu), care asigură apărare continuă împotriva infecțiilor.

Limfocitele pătrund în permanență în sistemul circulator, împreună cu limfa din ganglionii limfatici și din alte țesuturi limfoide. După câteva ore, ele trec din sânge înapoi în țesuturi prin *diapedeză*. Apoi trec din nou în limfă și se întorc în sânge în mod repetat; astfel, există o circulație continuă a limfocitelor în organism. Limfocitele au durata de viață de câteva săptămâni sau luni, depinzând de necesarul organismului.

Trombocitele sangvine sunt înlocuite o dată la 10 zile; cu alte cuvinte, în fiecare zi, pentru fiecare microlitru de sânge se formează 30.000 de trombocite.

NEUTROFILELE ȘI MACROFAGELE PROTEJEAZĂ ÎMPOTRIVA INFECȚIILOR

Neutrofilele și macrofagele tisulare reprezintă principalele elemente care atacă și distrug bacteriile, virusurile și alți agenți nocivi. Neutrofilele sunt celule mature care pot ataca și distruge bacteriile și în sângele circulant. În schimb, macrofagele tisulare sunt inițial monocite sangvine, care

sunt celule imature cât timp se găsesc în sânge și au o capacitate redusă de a lupta cu agenții infecțioși în acest moment. Dar, când pătrund în țesuturi, încep să crească în dimensiuni – uneori diametrul lor crește de până la 5 ori – până la 60-80 de microni, dimensiune la care pot fi văzute cu ochiul liber. Aceste celule se numesc acum *macrofage* și sunt extrem de eficiente în combaterea agenților patogeni din țesuturi.

Leucocitele trec în țesuturi prin diapedeză. Neutrofilele și monocitele se pot strecura prin porii capilarelor sangvine prin *diapedeză*. Deși dimensiunea unui por este mult mai mică decât a celulelor, mici porțiuni din celulă pătrund pe rând prin glisare la nivelul porului; porțiunea celulară care traversează porul își reduce temporar dimensiunile până cand ajung egale cu ale porului respectiv, așa cum este prezentat în **Figurile 34-2** și **34-3**.

Leucocitele se deplasează în țesuturi prin mișcări amiboide. Atât neutrofilele cât și macrofagele se pot deplasa în țesuturi prin mișcări de tip amiboid, descrise în Capitolul 2. Unele celule se deplasează cu viteze de până la 40 μm/min, străbătând o distanță egală cu diametrul lor în fiecare minut.

Leucocitele sunt atrase de inflamația tisulară prin chemotactism. Multe substanțe chimice tisulare atrag neutrofilele și macrofagele spre sursa acestor substanțe. Acest fenomen, prezentat în **Figura 34-2**, este numit *chemotactism*. Într-un țesut inflamat există peste 12 produși diferiți care pot determina chemotactism către aria inflamată. Aceștia includ (1) toxine bacteriene sau virale; (2) produși de degradare ai țesuturilor inflamate; (3) produși de reacție ai „sistemului complementului" (discutat în Capitolul 35) activat în țesuturile inflamate și (4) produși de reacție determinați de coagularea plasmei în zona de inflamație, precum și alte substanțe.

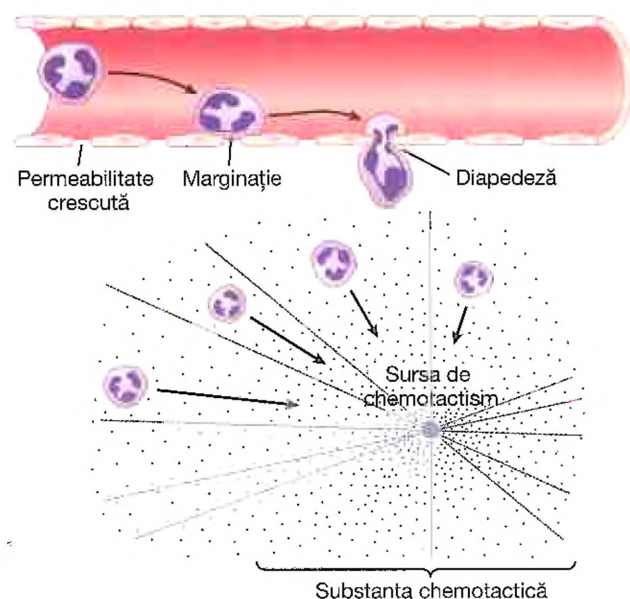


Figura 34-2. Mișcarea neutrofilelor prin *diapedeză* prin porii capilarelor și prin *chemotactism* către leziunea tisulară.

După cum se observă în **Figura 33-2**, chemotactismul este dependent de gradientul de concentrație al substanței chemotactice. Concentrația este maximă lângă sursă, fapt ce induce o deplasare unidirecțională a leucocitelor către aceasta. Chemotactismul este eficient pe o distanță de până la 100 microni față de țesutul inflamat. De aceea, deoarece niciun țesut nu se află la o distanță mai mare de 50 microni de cel mai apropiat capilar, semnalul chemotactic poate deplasa cu ușurință grupuri mari de leucocite din capilare către zona de inflamație.

FAGOCITOZA

Cea mai importantă funcție a neutrofilelor și a macrofagelor este *fagocitoza*, care reprezintă ingestia de către celule a agentului patogen. Fagocitoza trebuie să fie selectivă cu materialul care este fagocitat, altfel ar putea fi ingerate celulele sau structurile normale ale organismului. Procesul de fagocitoză depinde de trei factori.

În primul rând, majoritatea structurilor naturale din țesuturi au suprafețe netede, rezistente la fagocitoză. Însă dacă suprafața unei structuri este rugoasă, crește probabilitatea fagocitozei.

În al doilea rând, majoritatea substanțelor naturale din organism au învelișuri proteice protectoare care resping fagocitele. În schimb, majoritatea țesuturilor moarte și a particulelor străine nu au învelișuri protectoare, ceea ce le face susceptibile la fagocitoză.

În al treilea rând, sistemul imun al organismului (descris în Capitolul 35) produce *anticorpi* împotriva agenților infecțioși, cum ar fi bacteriile. Anticorpii aderă apoi la membranele bacteriene și astfel le conferă susceptibilitatea la fagocitoză. În acest scop, molecula de anticorp se combină și cu fracțiunea C3 a *cascadei complementului*, care este o parte suplimentară a sistemului imun discutat în capitolul următor. Moleculele C3 în schimb se atașează de receptorii de pe membrana fagocitelor, inițiind astfel fagocitoza. Acest proces prin care agentul patogen este selectat pentru fagocitoză și distrugere se numește *opsonizare*.

Fagocitoza realizată de neutrofile. Neutrofilele care ajung în țesuturi sunt celule mature care pot începe imediat fagocitoza. În abordarea unei particule care trebuie fagocitată, neutrofilul se atașează inițial de particulă și apoi emite în toate direcțiile pseudopode care înconjoară particula. Pseudopodele se unesc apoi de partea opusă a particulei și fuzionează. Se creează astfel o incintă închisă care conține particula fagocitată. Apoi, incinta invaginează în interiorul citoplasmei și se desprinde de membrana celulară, formând o *veziculă de fagocitoză* (numită și *fagozom*) care plutește liberă în citoplasmă. Un singur neutrofil poate fagocita de obicei 3-20 de bacterii înainte de a deveni inactiv și a dispărea.

Fagocitoza realizată de macrofage. Macrofagele reprezintă stadiul final de dezvoltare a monocitelor, care pătrund în țesuturi din sânge. Când sunt activate de sistemul imun, așa cum a fost descris în Capitolul 35, au o capacitate

de fagocitoză mult mai mare decât neutrofilele, putând adesea fagocita până la 100 de bacterii. Au, de asemenea, abilitatea de a fagocita particule mult mai mari, chiar hematii întregi sau, ocazional, paraziții malariei, în timp ce neutrofilele nu pot fagocita particule mai mari decât bacteriile. De asemenea, după digestia particulelor, macrofagele pot evacua produșii reziduali și adesea supraviețuiesc păstrându-și funcționalitatea timp de mai multe luni.

După ce sunt fagocitate, majoritatea particulelor sunt digerate de enzimele intracelulare. Odată ce o particulă străină a fost fagocitată, lizozomii și alte granule citoplasmatice din neutrofile sau macrofage vin imediat în contact cu vezicula de fagocitoză, iar membranele lor fuzionează, eliberând astfel multe enzime digestive și agenți bactericizi în veziculă. Astfel, vezicula de fagocitoză devine o *veziculă de digestie*, iar digestia particulelor fagocitate începe imediat.

Neutrofilele și macrofagele conțin numeroși lizozomi încărcați cu *enzime proteolitice* specializate în digestia bacteriilor și a altor materiale proteice străine. Lizozomii macrofagelor (dar nu și ai neutrofilelor) conțin și cantități mari de *lipaze*, care digeră membranele lipidice groase ale unor bacterii, cum ar fi bacilul tuberculozei.

Neutrofilele și macrofagele pot distruge bacteriile. Pe lângă digestia bacteriilor ingerate în fagozomi, neutrofilele și macrofagele conțin *agenți bactericizi* care distrug majoritatea bacteriilor chiar și atunci când enzimele lizozomale nu reușesc să le digere. Această caracteristică este importantă deoarece unele bacterii au învelișuri protectoare sau alți factori care previn distrugerea lor de către enzimele digestive. Efectul letal este conferit în principal de câțiva *agenți oxidanți* puternici, formați de enzime în fagozom sau într-un organit special numit *peroxizom*. Acești agenți oxidanți includ cantități mari de *superoxid* (O_2^-), *peroxid de hidrogen* (H_2O_2) și *ioni hidroxil* (OH^-), care omoară majoritatea bacteriilor, chiar și atunci când se găsesc în cantități mici. De asemenea, una din enzimele lizozomale, mieloperoxidaza, catalizează reacția dintre H_2O_2 și ionii de clor, formând hipocloritul care are un efect bactericid puternic.

Unele bacterii, în special bacilul tuberculozei, au învelișuri rezistente la digestia lizozomală și care secretă substanțe ce rezistă parțial la efectele bactericide ale neutrofilelor și ale macrofagelor. Aceste bacterii sunt responsabile de multe boli cronice, de exemplu tuberculoza.

SISTEMUL MONOCITO-MACROFAGIC (SISTEMUL RETICULOENDOTELIAL)

În paragrafele anterioare am descris macrofagele ca fiind celule mobile, capabile să se deplaseze în țesuturi. Însă, după ce pătrund în țesuturi și devin macrofage, o mare parte din monocite se atașează la nivel tisular și rămân astfel timp de luni sau ani până când sunt necesare unei funcții de apărare locale. Au aceleași capacități ca și macrofagele mobile, fagocitând cantități mari de bacterii, virusuri, țesut necrotic sau alte particule străine tisulare. În plus, când sunt stimulate adecvat, se pot desprinde de locul unde sunt atașate și redevin macrofage mobile care răspund la chemotactism și la toți ceilalți stimuli legați de procesul inflamator. Astfel, organismul are un „sistem monocito-macrofagic" larg răspândit în toate țesuturile organismului.

Totalitatea monocitelor, a macrofagelor mobile, a macrofagelor tisulare fixate și a celor câteva celule endoteliale specializate din măduva osoasă, splină și ganglionii limfatici este numită *sistem reticuloendotelial*. Toate sau aproape toate aceste celule își au originea în celulele stem monocitare; de aceea, sistemul reticuloendotelial este aproape sinonim cu sistemul monocito-macrofagic. Deoarece termenul *sistem reticuloendotelial* este mult mai bine cunoscut în literatura medicală decât *sistemul monocito-macrofagic*, trebuie considerat ca fiind un sistem fagocitic generalizat, prezent în toate țesuturile, în special în zonele tisulare în care trebuie distruse cantități mari de particule, toxine și alte substanțe nedorite.

Macrofagele tisulare din tegument și din țesutul subcutanat (histiocitele). Deși tegumentul este de obicei rezistent la agenți infecțioși, acest lucru nu mai este valabil dacă există leziuni cutanate. Când în țesutul subcutanat se dezvoltă o infecție însoțită de inflamație locală, macrofagele tisulare se pot divide in situ, multiplicându-și numărul. Apoi își îndeplinesc funcțiile obișnuite de atacare și distrugere a agenților infecțioși, așa cum a fost descris mai sus.

Macrofagele din ganglionii limfatici. În esență, nicio particulă care pătrunde în țesuturi, cum ar fi bacteriile, nu poate fi absorbită direct prin peretele capilar în sânge. În schimb, dacă particulele nu sunt distruse local în țesuturi, ele pătrund în limfă și ajung în ganglionii limfatici situați pe traiectul circulației limfatice. Particulele străine sunt apoi blocate în acești ganglioni într-o rețea de sinusuri tapetate de *macrofage tisulare*.

Figura 34-3 ilustrează organizarea generală a ganglionului limfatic, evidențiind modul în care limfa pătrunde prin capsula ganglionului pe calea *vaselor limfatice aferente*, apoi străbate *sinusurile medulare ganglionare* și, în final, părăsește ganglionul prin *hil* pe calea *vaselor limfatice eferente* care se varsă în circulația venoasă.

Un număr mare de macrofage tapetează sinusurile limfatice și orice particulă ce pătrunde în sinusuri pe cale limfatică urmează a fi fagocitată de macrofage, care previn astfel diseminarea în organism.

Macrofagele alveolare pulmonare. Altă cale prin care microorganismele pătrund adesea în organism este calea pulmonară. În pereții alveolari se găsesc numeroase macrofage tisulare. Ele pot fagocita particulele care ajung în alveole. Dacă particulele pot fi digerate, macrofagele le digeră și eliberează produșii de digestie în limfă. Dacă însă particulele nu pot fi digerate, macrofagele le înglobează într-o capsulă cu aspectul unei „celule gigante" până când aceasta poate fi lent dizolvată (dacă acest lucru este posibil).

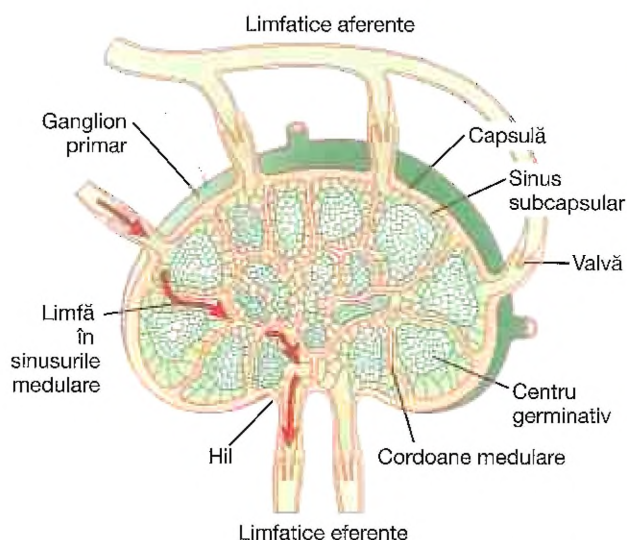


Figura 34-3. Schema funcțională a unui ganglion limfatic.

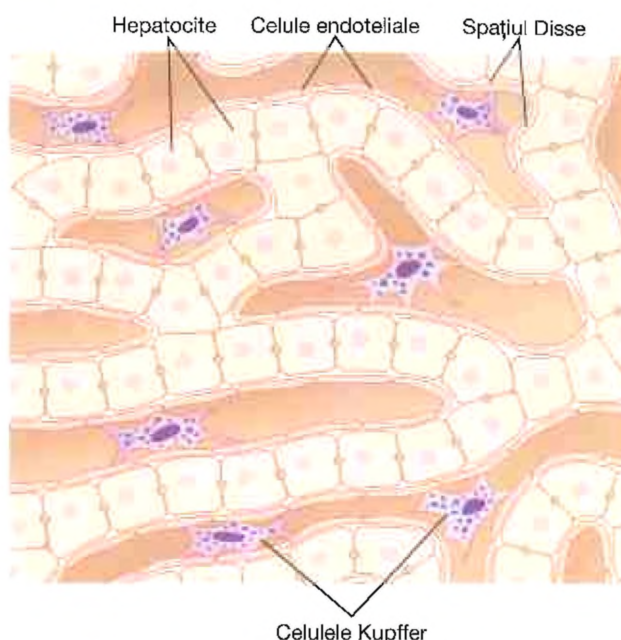


Figura 34-4. Celulele Kupffer care tapetează sinusoidele hepatice au intracitoplasmatic particule fagocitate de tuș de India.

Astfel de celule gigante se formează adesea în jurul bacililor tuberculozei, a particulelor de praf de siliciu și chiar a particulelor de cărbune.

Macrofagele (celulele Kupffer) din sinusoidele hepatice. Altă cale pe care bacteriile pot pătrunde în organism este tractul gastrointestinal. Numeroase bacterii din alimentele ingerate trec prin mucoasa gastrointestinală în sângele portal. Înainte ca acest sânge să pătrundă în circulația sistemică, el parcurge sinusoidele hepatice care sunt tapetate de macrofage tisulare numite *celule Kupffer*, prezentate în **Figura 34-4.** Aceste celule formează un sistem de filtrare a particulelor foarte eficient, astfel încât aproape nici una din bacteriile din tractul gastrointestinal nu trece din sângele portal în circulația sistemică. Înregistrarea în dinamică a fagocitozei realizate de celulele Kupffer a demonstrat că fagocitarea unei singure bacterii durează mai puțin de 0,01 secunde.

Macrofagele din splină și din măduva osoasă. Dacă un microorganism reușește să pătrundă în circulația generală, există alte linii de apărare reprezentate de sistemul macrofagelor tisulare, în special de macrofagele splenice și medulare. În aceste țesuturi, macrofagele rămân în rețeaua capilară, iar particulele străine care vin în contact cu aceste macrofage sunt fagocitate.

Splina este asemănătoare ganglionilor limfatici, cu excepția faptului că prin spațiile tisulare ale splinei curge sânge, nu limfă. **Figura 34-5** prezintă un mic segment periferic al țesutului splenic. Se observă o arteră de calibru mic ce pătrunde din capsula splenică în *țesutul splenic* și se ramifică în capilare mici. Capilarele au numeroși pori care permit difuziunea sângelui din capilare în *cordoanele pulpei roșii*. Sângele *se strecoară* apoi treptat prin rețeaua trabeculară a acestor cordoane și în final se întoarce în circulație prin pereții endoteliali ai *sinusurilor venoase*. Trabeculele pulpei roșii și sinusurile venoase sunt tapetate de un număr mare de macrofage. Această traversare caracteristică a sângelui prin cordoanele pulpei roșii constituie un prilej excelent de fagocitare a detritusurilor nedorite din sânge, în special hematii anormale și îmbătrânite.

INFLAMAȚIA: ROLUL NEUTROFILELOR ȘI AL MACROFAGELOR

INFLAMAȚIA

Când se produce o leziune tisulară, indiferent dacă aceasta este cauzată de bacterii, traumatisme, substanșe chimice, căldură sau orice alt fenomen, la nivelul zonei afectate sunt eliberate numeroase substanțe care induc modificări secundare importante în țesuturile înconjurătoare neafectate. Acest complex de transformări tisulare poartă denumirea de *inflamație*.

Inflamația se caracterizează prin (1) vasodilatație locală, cu creșterea consecutivă a fluxului sangvin local; (2) creșterea permeabilității capilare ce permite extravazarea unor cantități mari de lichid în spațiul interstițial; (3) coagularea frecventă a lichidului din spațiile interstițiale din cauza cantităților excesive de fibrinogen și alte proteine care părăsesc capilarele; (4) migrarea unui număr mare de granulocite și monocite în țesuturi; și (5) balonizarea celulelor tisulare. Unele dintre numeroasele substanțe eliberate în țesuturi care induc aceste reacții sunt *histamina, bradikinina, serotonina, prostaglandinele,* anumiți *produși de reacție ai sistemului complementului* (descris în Capitolul 35), *produși de reacție ai sistemului coagulării sangvine* și o serie de

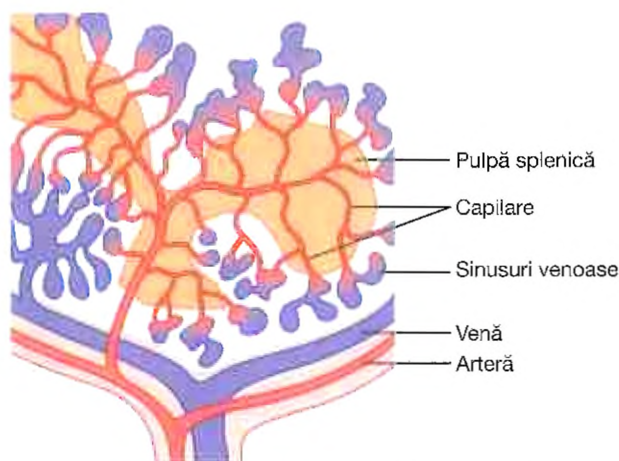


Figura 34-5. Structurile funcționale ale splinei.

substanțe denumite *limfokine* care sunt eliberate de către celulele T sensibilizate (parte a sistemului imunitar; prezentate tot în Capitolul 35). O parte dintre aceste substanțe activează puternic sistemul macrofagic, și într-un interval de câteva ore macrofagele încep să înglobeze țesuturile distruse. Uneori însă acțiunea macrofagelor se poate extinde și asupra celulelor încă viabile.

Efectul de "delimitare" a inflamației. Una dintre primele consecințe ale inflamației este "delimitarea" regiunii lezate de țesuturile din jur. Spațiile tisulare și limfaticele din zona de inflamație sunt blocate prin cheaguri de fibrinogen, astfel încât după un timp fluxul lichidian prin aceste spații încetează complet. Acest proces de delimitare întârzie răspândirea bacteriilor și a produșilor toxici.

Intensitatea procesului inflamator este de obicei proporțională cu gradul de afectare tisulară. De exemplu, în cazul unei invazii tisulare *stafilococice*, aceștia eliberează toxine celulare extrem de letale. În consecință inflamația se dezvoltă rapid - cu o viteză mult mai mare decât cea de multiplicare și răspândire a stafilococilor. De aceea infecțiile stafilococice locale sunt în mod tipic izolate rapid, fiind împiedicată diseminarea lor în organism. Streptococii, pe de altă parte, nu determină o distrugere tisulară la fel de intensă. De aceea procesul de delimitare se dezvoltă lent, pe parcursul a mai multor ore, perioadă în care mulți streptococi se înmulțesc și migrează. Ca urmare, streptococii au o tendință mult mai mare de a se răspândi în organism și de a provoca decesul comparativ cu stafilococii, deși aceștia din urmă sunt mult mai distructivi pentru țesuturi.

RĂSPUNSUL MACROFAGELOR ȘI AL NEUTROFILELOR ÎN TIMPUL INFLAMAȚIEI

Macrofagele tisulare reprezintă prima linie de apărare împotriva infecțiilor. În câteva minute de la inițierea inflamației, macrofagele deja prezente în țesuturi, adică histiocitele din țesuturile subcutanate, macrofagele alveolare pulmonare, microgliile cerebrale sau alte macrofage, își încep imediat fagocitoza. Primul efect al activării lor de către produșii rezultați din infecție și inflamație este hipertrofia rapidă a fiecăreia dintre aceste celule. Ulterior, multe dintre macrofagele fixate se deprind și devin mobile, formând prima linie de apărare împotriva infecției în timpul primei ore. Numărul acestor macrofage mobilizate precoce adesea nu este mare, dar ele sunt esențiale pentru supraviețuire.

Influxul de neutrofile în aria inflamată este a doua linie de apărare. În prima oră de la debutul inflamației, un număr mare de neutrofile pătrunde din sânge în aria inflamată. Acest proces este determinat de citokine inflamatorii (e.g. factorul de necroză tumorală [TNF] și interleukina-1) și alte substanțe produse de țesuturile inflamate care inițiază următoarele reacții:

1. Determină creșterea expresiei *moleculelor de adeziune*, cum ar fi *selectinele* și *molecula de adeziune intercelulară 1* (*ICAM-1*), de pe suprafața celulelor endoteliale din capilare și venule. Aceste molecule de adeziune reacționează cu moleculele complementare de *integrină* din neutrofile, determinând adeziunea neutrofilelor de pereții capilarelor și ai venulelor din aria inflamată. Acest efect este numit *marginație* și este prezentat în **Figura 34-2** și, mai detaliat, în **Figura 34-6**.
2. Determină și lărgirea legăturilor intercelulare dintre celulele endoteliale ale capilarelor și venulelor mici, permițând formarea de spații suficient de mari pentru ca neutrofilele să treacă direct din sânge în spațiul tisular prin *diapedeză*.
3. Apoi determină *chemotactismul* neutrofilelor către țesuturile lezate, așa cum a fost explicat mai sus.

Astfel, în câteva ore de la producerea leziunii tisulare, în zonă ajung numeroase neutrofile. Deoarece neutrofilele sangvine sunt celule mature, ele sunt pregătite să-și îndeplinească imediat funcția de curățare prin distrugerea bacteriilor și îndepărtarea materialului străin.

Creșterea acută a numărului de neutrofile în sânge – „neutrofilia". Tot în câteva ore de la debutul unei inflamații severe, acute, numărul de neutrofile din sânge crește uneori de patru-cinci ori – de la o valoare normală de 4000-5000 până la 15.000-25.000 de neutrofile pe microlitru. Acest fenomen se numește *neutrofilie* și înseamnă creșterea numărului de neutrofile din sânge. Neutrofilia este cauzată de produșii de inflamație care ajung în sânge, sunt transportați în măduva osoasă și acolo acționează asupra neutrofilelor stocate, pe care le mobilizează în sângele circulant. Astfel, un număr și mai mare de neutrofile ajunge în aria de inflamație tisulară.

Al doilea influx de macrofage în țesutul inflamat constituie a treia linie de apărare. Odată cu influxul de neutrofile, monocitele sangvine pătrund în țesutul inflamat, se hipertrofiază și devin macrofage. Însă, numărul de monocite din sânge este scăzut. De asemenea, numărul de monocite stocate în măduvă este mult mai mic decât cel de

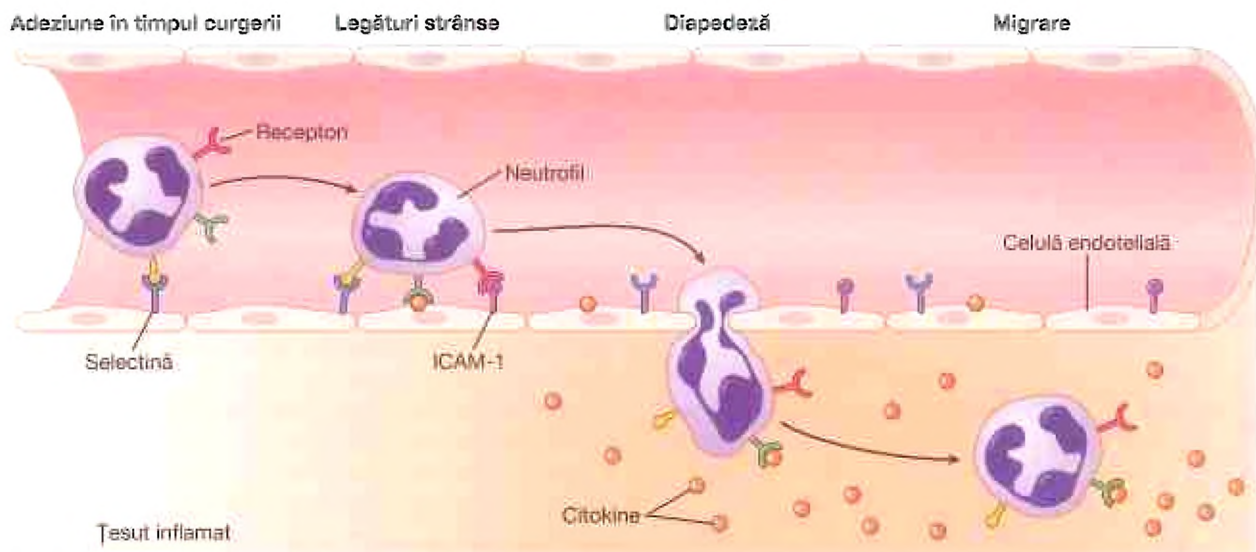


Figura 34-6. Migrarea neutrofilelor din sânge în țesutul inflamat. Citokinele și alte substanțe biochimice produse de țesutul inflamat cresc expresia selectinelor și a moleculei de adeziune intercelulară 1 (*ICAM-1*) pe suprafața celulelor endoteliale. Aceste molecule de adeziune se leagă de molecule complementare/receptori de pe suprafața neutrofilului, determinând aderarea acestuia la peretele capilarului sau al venulei. Neutrofilul migrează apoi prin peretele vascular prin diapedeză către locul leziunii tisulare.

neutrofile. De aceea, acumularea macrofagelor în ariile de inflamație este mult mai lentă decât cea a neutrofilelor, necesitând câteva zile pentru a deveni eficientă. Mai mult, chiar după ce ajung în țesutul inflamat, monocitele sunt celule încă imature, necesitând minim 8 ore pentru a-și mări dimensiunile și a dezvolta cantități enorme de lizozomi; doar atunci dobândesc capacitatea completă de fagocitoză a *macrofagelor tisulare*. După câteva zile sau săptămâni, macrofagele ajung să reprezinte majoritatea celulelor fagocitare din aria inflamată din cauza producției mult crescute de monocite noi în măduva osoasă, așa cum va fi explicat mai jos.

După cum s-a subliniat deja, comparativ cu neutrofilele, macrofagele pot fagocita mult mai multe bacterii (de cinci ori mai multe) și particule mult mai mari, inclusiv neutrofile și cantități mari de țesut necrotic. Macrofagele joacă un rol important și în inițierea sintezei de anticorpi, așa cum se va discuta în Capitolul 35.

Creșterea producției medulare de granulocite și monocite este a patra linie de apărare. Cea de-a patra linie de apărare este creșterea marcată a producției medulare de granulocite și monocite. Această acțiune este determinată de stimularea celulelor progenitoare granulocitare și monocitare din măduvă. Totuși, sunt necesare 3-4 zile înainte ca granulocitele și monocitele nou formate să părăsească măduva. Dacă stimulul din țesutul inflamat continuă, măduva poate produce în continuare aceste celule în cantități uriașe timp de luni sau chiar ani de zile, uneori cu o rată de 20-50 de ori mai mare decât cea normală.

Reglarea răspunsului macrofagelor și al neutrofilelor prin mecanism de feed-back

Deși în controlul răspunsului macrofagelor la inflamație sunt implicați peste 20 de factori, cinci dintre aceștia sunt considerați a avea rol dominant. Sunt prezentați în **Figura 34-7**: (1) *factorul de necroză tumorală* (TNF), (2) *interleukina 1* (IL-1), (3) *factorul de stimulare a coloniilor de granulocite și monocite* (GM-CSF), (4) *factorul de stimulare a coloniilor de granulocite* (G-CSF), (5) *factorul de stimulare a coloniilor de monocite* (M-CSF). Acești factori sunt sintetizați de macrofagele activate din țesuturile inflamate și în cantități mai reduse de alte celule din aceste țesuturi.

Producția medulară crescută de granulocite și monocite este în general determinată de cei trei factori de stimulare ai coloniilor, dintre care GM-CSF stimulează producția de granulocite și monocite, iar celelalte două, G-CSF și M-CSF, stimulează producția de granulocite, respectiv de monocite. Combinația de TNF, IL-1 și factori de stimulare a coloniilor asigură un mecanism de reglare puternic care începe cu inflamația tisulară și continuă cu formarea unui număr mare de leucocite implicate în apărare care ajută la înlăturarea cauzei inflamației.

Formarea puroiului

Atunci când neutrofilele și macrofagele fagocitează cantități mari de bacterii și țesuturi necrotice, toate neutrofilele și multe macrofage, sau chiar majoritatea lor, mor. După câteva zile, în țesutul inflamat apare adesea o cavitate care conține, în proporții variabile, țesut necrotic, neutrofile și macrofage moarte și lichid interstițial. Acest amestec este cunoscut sub numele de *puroi*. După ce infecția a fost eliminată, celulele moarte și țesutul necrotic din puroi se autolizează treptat în câteva zile, iar produșii finali rezultați sunt absorbiți în țesuturile vecine și în limfă până la dispariția lor aproape completă.

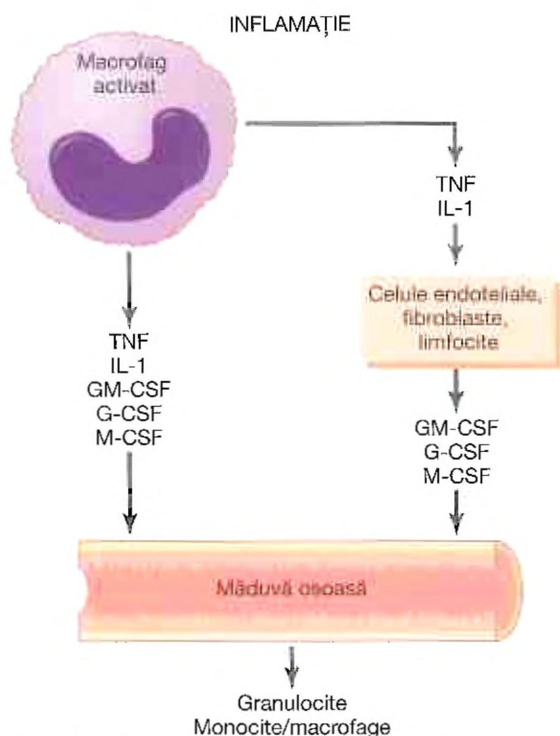


Figura 34-7. Reglarea producției medulare de granulocite și monocite-macrofage ca răspuns la acțiunea factorilor de creștere eliberați din macrofagele activate într-un țesut inflamat. G-CSF, factorul de stimulare a coloniilor de granulocite; GM-CSF, factorul de stimulare a coloniilor de granulocite și monocite; IL-1, interleukina 1; M-CSF, factorul de stimulare a coloniilor de monocite; TNF, factorul de necroză tumorală.

EOZINOFILELE

Eozinofilele reprezintă în mod normal aproximativ 2% din leucocitele sangvine. Eozinofilele au activitate scăzută de fagocitoză și prezintă chemotactism, dar în comparație cu neutrofilele este puțin probabil ca eozinofilele să ofere o protecție semnificativă împotriva infecțiilor obișnuite.

Totuși, eozinofilele sunt adesea produse în număr mare la persoanele cu infecții parazitare și migrează în țesuturile afectate de paraziți. Deși majoritatea paraziților sunt prea mari pentru a fi fagocitați de eozinofile sau de oricare alte celule fagocitare, eozinofilele se atașează de paraziți prin molecule speciale de suprafață și eliberează substanțe care distrug mulți paraziți. De exemplu, una dintre cele mai răspândite infecții este *schistosomiaza*, o infecție parazitară care afectează până la o treime din populația unor țări în curs de dezvoltare din Asia, Africa și America de Sud; parazitul poate invada orice parte a organismului. Eozinofilele se atașează de formele tinere ale parazitului și omoară o mare parte a acestora astfel: (1) prin eliberarea unor enzime hidrolitice din granulele lor care sunt de fapt lizozomi modificați; (2) probabil prin eliberarea unor forme foarte reactive de oxigen care sunt letale pentru paraziți; și (3) prin eliberarea din granule a unui polipeptid larvicid numit *proteina bazică majoră*.

În câteva zone din lume, altă boală parazitară care determină eozinofilie este *trichineloza*. Boala apare în urma invaziei mușchilor de către parazitul *Trichinella* („viermele porcului") ce are loc după consumul de carne de porc infestată, insuficient preparată termic.

Eozinofilele au și o predilecție specială pentru a se acumula în țesuturile în care se produc reacții alergice, cum ar fi țesuturile peribronșice la pacienții cu astm, sau tegumentele după reacții alergice cutanate. Această acțiune este determinată cel puțin parțial de faptul că multe mastocite și bazofile participă la reacțiile alergice, așa cum se va vedea în paragraful următor. Mastocitele și bazofilele eliberează un *factor chemotactic pentru eozinofile* care determină migrarea eozinofilelor către țesutul afectat de reacția inflamatorie alergică. Se consideră că eozinofilele detoxifică anumite substanțe care induc inflamația eliberate de mastocite și bazofile și probabil fagocitează și distrug complexele alergen-anticorp, împiedicând extinderea excesivă a procesului inflamator local.

BAZOFILELE

Bazofilele din sângele circulant sunt similare *mastocitelor* tisulare localizate în vecinătatea majorității capilarelor. Mastocitele și bazofilele eliberează *heparină* în sânge. Heparina este o substanță care previne coagularea sângelui.

Mastocitele și bazofilele eliberează și *histamină*, precum și cantități mici de *bradikinină* și *serotonină*. În țesuturile inflamate, mastocitele sunt cele mai importante celule care eliberează aceste substanțe.

Mastocitele și bazofilele au un rol important în unele tipuri de reacții alergice deoarece anticorpul care determină aceste reacții, imunoglobulina E (IgE), are capacitatea specială de a se lega de mastocite și bazofile. Apoi, când antigenul specific pentru anticorpul IgE specific reacționează cu anticorpul, antigenul se leagă de anticorp determinând ruperea mastocitului sau a bazofilului și eliberarea unor cantități mari de *histamină, bradikinină, serotonină, heparină, substanța lent reactivă a anafilaxiei* (un amestec de trei *leucotriene*) și un număr de *enzime lizozomale*. Aceste substanțe determină reacții locale vasculare și tisulare care determină o mare parte din manifestările alergice. Aceste reacții sunt discutate detaliat în Capitolul 35.

LEUCOPENIA

Uneori apare o situație clinică numită *leucopenie*, în care măduva produce foarte puține leucocite. Organismul este neprotejat împotriva multor bacterii și a altor agenți care pot pătrunde în țesuturi.

În mod normal, organismul uman trăiește în simbioză cu multe bacterii deoarece toate mucoasele sunt expuse constant la un număr mare de bacterii. Cavitatea orală conține întotdeauna diferite bacterii de tip spirochete, pneumococi și streptococi și aceleași bacterii sunt prezente, într-un număr mult mai redus, în întregul tract respirator. Tractul gastrointestinal distal este în mod special încărcat cu bacili

colonici. Mai mult, există întotdeauna bacterii pe suprafața globilor oculari, pe mucoasa uretrei și a vaginului. Orice scădere a numărului de leucocite permite invazia aproape imediată a țesuturilor de vecinătate de către bacteriile deja prezente.

În două zile după ce se oprește producția medulară de leucocite, pot apărea ulcerații ale mucoasei orale și colonice sau infecții respiratorii severe. Bacteriile din ulcerații pătrund rapid în țesuturile învecinate și în sânge. Fără tratament, decesul se produce în mai puțin de o săptămână de la instalarea leucopeniei totale acute.

Iradierea cu raze X sau γ, sau expunerea la medicamente sau substanțe chimice care conțin radicali benzen sau antracen pot determina aplazia măduvei osoase. Unele medicamente uzuale, cum ar fi cloramfenicolul (un antibiotic), tiouracilul (folosit pentru a trata tireotoxicoza) și chiar mai multe hipnotice barbiturice pot determina ocazional leucopenie, declanșând astfel cascada infecțioasă.

După leziuni radice moderate ale măduvei osoase, unele celule stem, mieloblaști și eritroblaști pot supraviețui în măduvă și sunt capabili de regenerarea acesteia, dacă există timp suficient. La un pacient tratat corect cu transfuzii, antibiotice și alte medicamente care să elimine infecțiile, se va produce suficientă măduvă în câteva săptămâni sau luni astfel încât concentrația elementelor figurate ale sângelui să revină la normal.

LEUCEMIILE

Producerea necontrolată de leucocite poate fi cauzată de mutații ale celulelor mielogene sau limfogene. Acest proces determină *leucemie*, care este caracterizată printr-un număr foarte mare de leucocite anormale în sângele circulant.

Două tipuri principale de leucemie: limfoidă și mieloidă. Leucemia limfoidă este determinată de apariția de celule limfoide maligne, de obicei cu debut într-un ganglion limfatic sau în alt țesut limfoid și diseminare în alte zone ale organismului. Al doilea tip de leucemie, leucemia mieloidă, debutează prin apariția de celule mieloide tinere maligne în măduva osoasă și apoi diseminare generalizată, astfel că leucocitele sunt produse în multe țesuturi extramedulare – în special în ganglionii limfatici, splină și ficat.

În leucemia mieloidă, procesul malign produce ocazional celulele parțial diferențiate, rezultând afecțiunile numite *leucemie neutrofilică, leucemie eozinofilică, leucemie bazofilică* și *leucemie monocitară*. Mai frecvent, totuși, celulele leucemice sunt bizare și nediferențiate și nu seamănă cu leucocitele normale. De obicei, cu cât celula este mai nediferențiată, cu atât mai *acută* este leucemia, ducând adesea la deces în câteva luni în lipsa tratamentului. Dacă celulele sunt mai bine diferențiate, procesul poate fi *cronic*, uneori dezvoltându-se lent, în 10-20 de ani. Celulele leucemice, în special cele foarte nediferențiate, sunt de obicei nefuncționale în ceea ce privește apărarea împotriva infecțiilor.

EFECTELE LEUCEMIEI ASUPRA ORGANISMULUI

Primul efect al leucemiei este dezvoltarea metastatică de celule leucemice în regiuni anormale ale organismului. Celulele leucemice din măduva osoasă se pot înmulți extrem de mult, invadând osul înconjurător, determinând durere și, în final, tendința oaselor de a se fractura ușor.

Aproape toate leucemiile diseminează la un moment dat în splină, ganglioni limfatici, ficat și alte regiuni bine vascularizate, indiferent dacă originea leucemiei este în măduva osoasă sau în ganglionii limfatici. Efectele obișnuite ale leucemiei sunt apariția de infecții, anemia severă și sângerări determinate de trombocitopenie (lipsa plachetelor). Aceste efecte apar în special din cauza înlocuirii măduvei osoase normale și a limfocitelor cu celule leucemice nefuncționale.

În cele din urmă, un efect important al leucemiei este utilizarea excesivă a substraturilor metabolice de către celulele neoplazice. Celulele leucemice se înmulțesc atât de repede încât au necesități metabolice uriașe, folosind rezervele organismului, în special aminoacizi și vitamine. În consecință, energia pacientului este mult redusă și utilizarea excesivă a aminoacizilor de către celulele leucemice determină deteriorarea foarte rapidă a proteinelor tisulare normale. Astfel, în timp ce țesutul leucemic crește, alte țesuturi devin slăbite. Dacă această epuizare metabolică durează suficient de mult, acest factor este suficient pentru a determina decesul.

Bibliografie

Blander JM, Medzhitov R: Regulation of phagosome maturation by signals from toll-like receptors. Science 304:1014, 2004.

Gaidano G, Foà R, Dalla-Favera R: Molecular pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia. J Clin Invest 122:3432, 2012.

Herter J, Zarbock A: Integrin regulation during leukocyte recruitment. J Immunol 190:4451, 2013.

Huynh KK, Kay JG, Stow JL, Grinstein S: Fusion, fission, and secretion during phagocytosis. Physiology (Bethesda) 22:366, 2007.

Inaba H, Greaves M, Mullighan CG: Acute lymphoblastic leukaemia. Lancet 381:1943, 2013.

Jenne CN, Kubes P: Immune surveillance by the liver. Nat Immunol 14:996, 2013.

Kolaczkowska E, Kubes P: Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. Nat Rev Immunol 13:159, 2013.

Kunkel EJ, Butcher EC: Plasma-cell homing. Nat Rev Immunol 3:822, 2003.

Medzhitov R: Origin and physiological roles of inflammation. Nature 454:428, 2008.

Nagy L, Szanto A, Szatmari I, Széles L: Nuclear hormone receptors enable macrophages and dendritic cells to sense their lipid environment and shape their immune response. Physiol Rev 92:739, 2012.

Ossovskaya VS, Bunnett NW: Protease-activated receptors: contribution to physiology and disease. Physiol Rev 84:579, 2004.

Pittman K, Kubes P: Damage-associated molecular patterns control neutrophil recruitment. J Innate Immun 5:315, 2013.

Poon IK, Lucas CD, Rossi AG, Ravichandran KS: Apoptotic cell clearance: basic biology and therapeutic potential. Nat Rev Immunol 14:166, 2014.

Sigmundsdottir H, Butcher EC: Environmental cues, dendritic cells and the programming of tissue-selective lymphocyte trafficking. Nat Immunol 9:981, 2008.

Smith KA, Griffin JD: Following the cytokine signaling pathway to leukemogenesis: a chronology. J Clin Invest 118:3564, 2008.

Werner S, Grose R: Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. Physiol Rev 83:835, 2003.

Zullig S, Hengartner MO: Cell biology: tickling macrophages, a serious business. Science 304:1123, 2004.



Rezistența organismului la infecții: II. Imunitatea și alergiile

Organismul uman are capacitatea de a rezista acțiunii majorității microorganismelor și toxinelor care pot produce leziuni ale țesuturilor și organelor. Această capacitate se numește *imunitate.* În cea mai mare parte este vorba de o *imunitate dobândită* care se dezvoltă după ce organismul este expus la o bacterie, un virus sau o toxină; adesea sunt necesare săptămâni sau luni pentru dezvoltarea acestei imunități. La aceasta se adaugă un alt tip de imunitate, care ia naștere din procese generale și nu din procese împotriva unor anumite microorganisme patogene, denumită *imunitate înnăscută (congenitală, nativă).* Aceasta include următoarele:

1. Fagocitoza bacteriilor și a altor agenți agresori de către leucocitele sangvine și de către celulele sistemului macrofagic tisular, descrisă în Capitolul 34.
2. Distrugerea microorganismelor ingerate sub acțiunea secreției acide gastrice și de către enzimele digestive.
3. Rezistența tegumentului la pătrunderea microorganismelor.
4. Prezența în sânge a anumitor substanțe și celule care se atașează la microorganismele sau toxinele străine și le distrug. Unele dintre acestea sunt: (1) *lizozimul,* un polizaharid mucolitic care atacă bacteriile determinând distrugerea acestora; (2) *polipeptidele bazice,* care reacționează cu anumite tipuri de bacterii gram-pozitive, inactivându-le; (3) *complexul complementului,* descris mai jos, un sistem alcătuit din aproximativ 20 de proteine care pot fi activate în diferite moduri pentru a distruge bacteriile; și (4) *limfocitele natural killer* care pot recunoaște și distruge agenți exogeni, celule tumorale și chiar unele celule infectate.

Această imunitate înnăscută conferă organismului uman rezistență la anumite boli precum unele infecții virale paralitice ale animalelor, febra porcilor, pesta bovină și răpciuga – o maladie virală cu mortalitate mare care afectează câinii. De asemenea, multe animale sunt rezistente sau chiar imune la multe boli umane, cum ar fi poliomielita, parotidita epidemică, holera, rujeola și sifilisul, care sunt foarte severe sau chiar mortale pentru specia umană.

IMUNITATEA DOBÂNDITĂ (ADAPTATIVĂ)

Pe lângă imunitatea înnăscută generală, organismul uman are capacitatea de a dezvolta o imunitate specifică extrem de puternică împotriva anumitor agenți cum ar fi bacterii, virusuri, toxine și chiar țesuturi străine de la alte animale. Această capacitate se numește *imunitate dobândită* sau *adaptativă.* Imunitatea dobândită este datorată unui sistem imun special care formează anticorpi și/sau limfocite activate ce atacă și distrug anumite microorganisme sau toxine care pătrund în organism. Acest capitol descrie mecanismele imunității dobândite și unele reacții asociate acesteia, în special alergiile.

Imunitatea dobândită poate conferi adesea o protecție deplină. De exemplu, acest tip de imunitate poate proteja organismul de efectul anumitor toxine, precum toxina paralizantă botulinică sau toxina tetanică, în doze de până la 100.000 de ori mai mari față de doza care ar fi fost letală la indivizii fără imunitate. Acesta este motivul pentru care tratamentul numit *imunizare* este atât de important în protecția omului împotriva bolilor și a toxinelor, așa cum va fi explicat în continuare.

TIPURI PRINCIPALE DE IMUNITATE DOBÂNDITĂ – MEDIATĂ UMORAL ȘI CELULAR

Există două tipuri principale de imunitate dobândită, strâns legate între ele. Unul dintre acestea constă în formarea de anticorpi circulanți care sunt globuline plasmatice, capabile să atace agentul nociv pătruns în organism. Acest tip de imunitate se numește *imunitate umorală* sau *imunitate indusă de limfocitele B* (deoarece limfocitele B produc anticorpii). Al doilea tip de imunitate dobândită este obținut prin formarea unui număr mare de *limfocite T* activate cărora li se conferă prin procesare în ganglionii limfatici capacitatea de a distruge agentul exogen. Acest tip de imunitate este numit *imunitate mediată celular* sau *imunitate indusă de limfocitele T* (deoarece limfocitele activate sunt limfocite T). Atât anticorpii cât și limfocitele activate sunt formate în țesuturile limfoide ale organismului. Inițierea procesului imun se realizează de către *antigene.*

AMBELE TIPURI DE IMUNITATE DOBÂNDITĂ SUNT INIȚIATE DE ANTIGENE

Deoarece imunitatea dobândită se dezvoltă numai după pătrunderea unui microorganism sau a unei toxine străine, este clar că organismul trebuie să aibă unele mecanisme de

recunoaștere a acestei invazii. Toate toxinele sau microorganismele conțin aproape întotdeauna unul sau mai mulți compuși chimici specifici care sunt diferiți de toate celelalte componente. În general este vorba de proteine sau polizaharide mari care inițiază imunitatea dobândită. Aceste substanțe sunt numite *antigene* (generatoare de anticorpi).

Pentru ca o substanță să fie antigenică, trebuie să aibă o greutate moleculară mai mare de 8000. Mai mult, antigenicitatea depinde de obicei de anumite grupuri moleculare care se repetă regulat, numite *epitopi*, situate pe suprafața moleculelor mari. Acest factor explică și motivul pentru care proteinele și polizaharidele mari sunt aproape întotdeauna antigenice, deoarece ambele au aceste caracteristici stereochimice.

LIMFOCITELE SUNT RESPONSABILE DE DEZVOLTAREA IMUNITĂȚII DOBÂNDITE

Imunitatea dobândită este rezultatul acțiunii limfocitelor din organism. La persoanele cu deficit genetic de limfocite sau la cele ale căror limfocite au fost distruse de radiații sau substanțe chimice, nu se dezvoltă imunitate dobândită. În astfel de cazuri, în absența unui tratament agresiv, decesul survine în primele zile după naștere prin infecție bacteriană fulminantă. Prin urmare este clar că limfocitele au un rol esențial pentru supraviețuirea speciei umane.

Limfocitele sunt localizate în principal în ganglionii limfatici, dar se găsesc și în țesuturile limfoide speciale cum sunt splina, submucoasa tractului gastrointestinal, timusul și măduva osoasă. Țesutul limfoid este distribuit în organism astfel încât să poată intercepta microorganismele sau toxinele agresoare, înainte ca acestea să se răspândească extensiv.

În majoritatea cazurilor, agresorul pătrunde întâi în fluidele tisulare și apoi este transportat de vasele limfatice în ganglionii limfatici sau alt țesut limfoid. De exemplu, țesutul limfoid din peretele gastrointestinal este expus imediat la antigenele care pătrund din tubul digestiv. Țesutul limfoid al cavumului și al faringelui (amigdalele și polipii) este localizat astfel încât interceptează antigenele care pătrund pe calea tractului respirator superior. Țesutul limfoid din ganglionii limfatici este expus la antigene care invadează țesuturile periferice ale organismului, iar țesutul limfoid al splinei, timusului și al măduvei osoase joacă un rol specific în interceptarea agenților antigenici care au ajuns în sângele circulant.

Limfocitele B și T stimulează imunitatea „mediată celular" și imunitatea „umorală". Deși majoritatea limfocitelor din țesutul limfoid normal au aspect asemănător când sunt studiate la microscop, ele sunt împărțite în două populații principale. Una dintre acestea, *limfocitele T*, este responsabilă de formarea limfocitelor activate care conferă imunitatea „mediată celular", iar cealaltă populație, *limfocitele B*, este responsabilă de formarea anticorpilor care conferă imunitatea „umorală".

Ambele tipuri de limfocite își au originea embrionară în *celulele stem pluripotente hematopoietice* care formează *celule progenitoare limfoide comune*, unul din principalii lor urmași în timpul diferențierii. Aproape toate limfocitele care se formează ajung în țesutul limfoid, dar înainte de aceasta, se diferențiază suplimentar pe următoarele căi.

Celulele progenitoare limfoide care sunt destinate să devină limfocite T activate migrează inițial și sunt preprocesate în *timus*, motiv pentru care sunt numite limfocite „T", indicând rolul timusului. Sunt responsabile de imunitatea mediată celular.

Cealaltă populație de limfocite – limfocitele B care vor forma anticorpi – sunt preprocesate în ficat la mijlocul perioadei fetale și în măduva osoasă la sfârșitul perioadei fetale și după naștere. Această populație celulară a fost descoperită inițial la păsări, unde sunt preprocesate într-un organ special numit *bursa lui Fabricius*. Din acest motiv ele sunt numite limfocite „B", indicând rolul acestei burse, și sunt responsabile de imunitatea umorală. **Figura 35-1** prezintă cele două sisteme limfocitare care formează (1) limfocitele T activate, și respectiv (2) anticorpii.

PROCESAREA LIMFOCITELOR T ȘI B

Deși toate limfocitele își au originea din *celule stem embrionare angajate pe calea diferențierii limfocitare*, aceste celule stem sunt incapabile să formeze direct limfocite T activate sau anticorpi. În prealabil trebuie să parcurgă etape de diferențiere în diverse zone după cum urmează:

Timusul procesează limfocitele T. Limfocitele T, care se formează în măduva osoasă, migrează inițial în timus. Aici se divid rapid și în același timp dobândesc o mare diversitate privind reactivitatea împotriva unor antigene specifice. Astfel, un limfocit timic dezvoltă reactivitate specifică împotriva unui antigen, apoi următorul limfocit dezvoltă specificitate pentru alt antigen. Procesul continuă până se obțin mii de tipuri diferite de limfocite timice cu reactivitate specifică împotriva a mii de antigene diferite. Aceste tipuri diferite de limfocite T preprocesate părăsesc acum timusul și se răspândesc pe cale sangvină pentru a fi depozitate în țesuturile limfoide ale organismului.

Timusul inhibă reacția limfocitelor T care îl părăsesc împotriva proteinelor sau a altor antigene proprii țesuturilor organismului; în caz contrar, limfocitele T ar fi letale în doar câteva zile. Timusul selectează limfocitele care vor fi eliberate în circulație, realizând un amestec inițial cu toate „auto-antigenele" specifice din țesuturile proprii organismului. Dacă un limfocit T reacționează cu unul dintre aceste antigene, el este distrus și fagocitat în loc să fie eliberat, ceea ce se întâmplă cu până la 90% din celule. Astfel sunt eliberate doar celulele care nu reacționează cu antigenele proprii ale organismului – ele vor reacționa numai cu antigenele exogene, cum ar fi bacterii, toxine sau țesut transplantat de la o altă persoană.

Procesarea limfocitelor T în timus are loc în cea mai mare parte în perioada prenatală și în primele luni după naștere. După această perioadă, îndepărtarea timusului reduce (dar nu elimină) funcționalitatea sistemului imun al limfocitelor T. Însă îndepărtarea timusului cu câteva luni înaintea nașterii

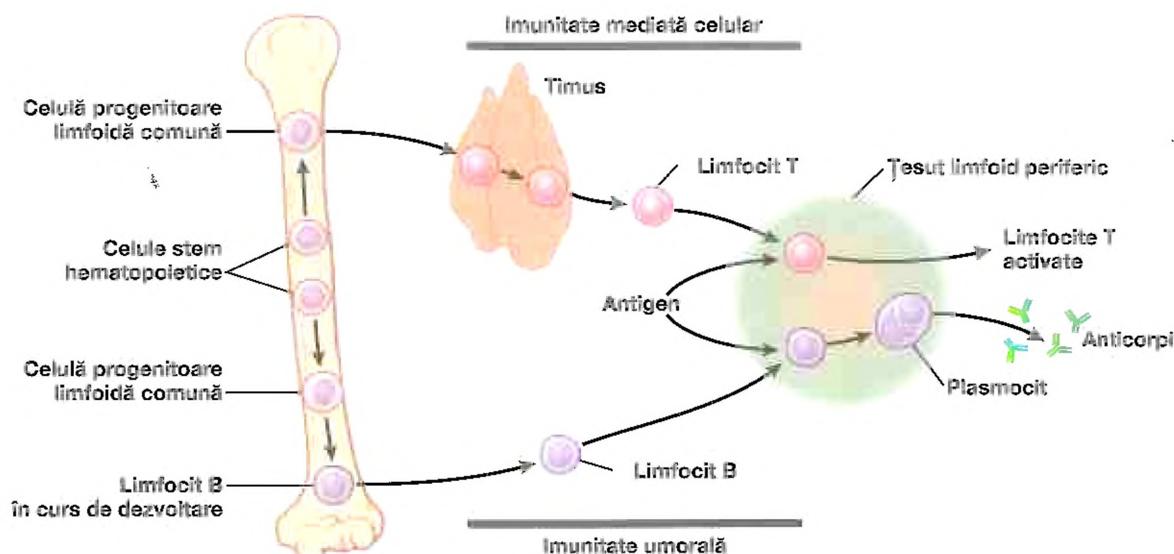


Figura 35-1. Formarea anticorpilor și a limfocitelor sensibilizate în ganglioni limfatici ca răspuns la antigene. Această figură prezintă și originea limfocitelor timice (T) și bursale (B) care sunt responsabile de răspunsurile imune mediate celular, respectiv umoral

poate împiedica complet dezvoltarea imunității mediate celular. Deoarece acest tip de imunitate este principalul responsabil de respingerea organelor transplantate (de ex. cord, rinichi), transplantul de organe va avea o probabilitate mult mai redusă de respingere la animalele de experiență la care timusul este îndepărtat cu o perioadă adecvată înainte de naștere.

Ficatul și măduva osoasă procesează limfocitele B. La om, limfocitele B sunt preprocesate în ficat la mijlocul perioadei fetale și în măduva osoasă în ultima parte a perioadei fetale și după naștere. Limfocitele B sunt diferite de limfocitele T din două puncte de vedere: în primul rând, în cazul limfocitelor T, întreaga celulă dezvoltă reactivitate împotriva antigenelor, pe când limfocitele B secretă activ anticorpi care sunt agenți reactivi. Acești agenți sunt proteine mari care se pot combina cu substanțele antigenice distrugându-le, interacțiune explicată în acest capitol și în Capitolul 34. În al doilea rând, limfocitele B sunt și mai diverse decât limfocitele T, existând multe milioane de tipuri de anticorpi cu reactivități specifice diferite. După procesare, limfocitele B, ca și limfocitele T, migrează în țesuturile limfoide din organism, unde se acumulează lângă limfocitele T, dar separate de acestea.

LIMFOCITELE T ȘI ANTICORPII LIMFOCITELOR B REACȚIONEAZĂ CU SPECIFICITATE ÎNALTĂ ÎMPOTRIVA ANUMITOR ANTIGENE – ROLUL CLONELOR LIMFOCITARE

Când antigenele specifice vin în contact cu limfocitele T și B în țesutul limfoid, sunt activate anumite limfocite T, care vor forma limfocite T activate, și anumite limfocite B, care vor sintetiza anticorpi. Limfocitele T activate și anticorpii vor reacționa cu specificitate înaltă împotriva anumitor tipuri de antigene care au inițiat apariția lor. Mecanismul acestei specificități este prezentat în continuare.

Milioane de tipuri specifice de limfocite sunt depozitate în țesutul limfoid. Milioane de tipuri diferite de limfocite B și T preformate, capabile să formeze anticorpi sau limfocite T cu specificitate înaltă, sunt depozitate în țesutul limfoid, așa cum a fost explicat mai sus. Fiecare dintre aceste limfocite preformate este capabil să sintetizeze un singur tip de anticorpi sau de limfocite T, cu specificitate unică și poate fi activat doar de antigenul specific. După ce un limfocit este activat de antigenul său specific, el se va multiplica, formând extrem de multe limfocite duplicat (**Figura 35-2**). Dacă este vorba de un limfocit B, descendenții acestuia vor secreta tipul specific de anticorp care apoi va circula în tot organismul. Dacă este vorba de un limfocit T, descendenții lui sunt limfocite T sensibilizate specific care sunt eliberate în limfă, transportate pe cale sangvină în fluidele tisulare și se reîntorc în limfă, uneori repetând acest circuit timp de luni sau ani de zile.

Toate limfocitele care sunt capabile să formeze anticorpi specifici sau limfocite T activate poartă numele de *clonă de limfocite*. Astfel, limfocitele din fiecare clonă sunt identice și sunt derivate inițial dintr-unul sau din câteva limfocite de același tip.

ORIGINEA MUTITUDINII DE CLONE LIMFOCITARE

Există numai câteva sute până la câteva mii de gene care codifică milioane de tipuri diferite de anticorpi și limfocite T. Inițial părea inexplicabil modul în care este posibil ca un număr atât de mic de gene să codifice milioane de anticorpi specifici sau limfocite T diferite produse în țesutul limfoid. În prezent procesul a fost elucidat.

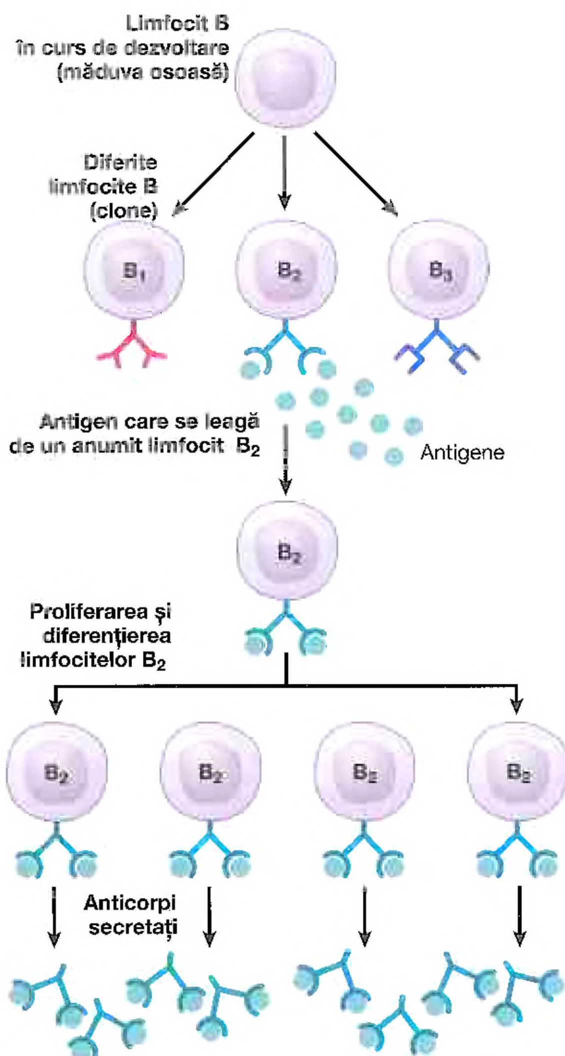


Figura 35-2. Un antigen activează doar limfocitele care au, pe suprafața celulei, receptori complementari unui anumit antigen pe care îl recunosc. Există milioane de clone diferite de limfocite (notate aici B1, B2 și B3). Când o clonă de limfocite (în acest exemplu B2) este activată de antigenul său, se multiplică formând un număr mare de limfocite fiice, care secretă ulterior anticorpi.

Gena integrală pentru formarea fiecărui tip de limfocit T sau B nu este niciodată prezentă în celula stem originală de la care se formează celulele imune funcționale. În schimb, se găsesc doar „secvențe genice" – de fapt sute de astfel de segmente – dar nu gene integrale. În timpul preprocesării limfocitelor T și B, aceste segmente genice se amestecă între ele în combinații aleatorii, formând astfel gene complete.

Deoarece există câteva sute de tipuri de segmente genice, precum și milioane de combinații diferite în care pot fi combinate segmentele genice în fiecare celulă, este ușor de înțeles de ce există milioane de genotipuri diferite. Pentru fiecare limfocit T sau B funcțional care se formează, structura genică codifică specificitatea doar pentru un anumit antigen. Aceste celule mature devin ulterior limfocite T și B cu specificitate înaltă care se răspândesc și populează țesutul limfoid.

Mecanismul de activare a unei clone de limfocite

Fiecare clonă de limfocite răspunde doar la un singur tip de antigen (sau la câteva antigene similare care au aproape exact aceleași caracteristici stereochimice). Motivul este următorul: în cazul limfocitelor B, fiecare dintre ele au pe suprafața membranei celulare aproximativ 100.000 de anticorpi care reacționează cu specificitate înaltă cu un singur tip de antigen. De aceea, când apare antigenul respectiv, se atașează imediat de anticorpul de pe membrana celulară; astfel se declanșează procesul de activare, care este descris în detaliu mai jos. În cazul limfocitelor T, molecule similare anticorpilor, numite *proteine receptor de suprafață* (sau *markeri ai limfocitului T*), care se găsesc pe suprafața membranei celulare, au specificitate înaltă pentru un anumit antigen activator. Așadar, un antigen stimulează doar acele limfocite care au receptori complementari pentru antigen și care sunt deja sensibilizate să răspundă la el.

Rolul macrofagelor în procesul de activare. În afară de limfocite, în țesutul limfoid sunt prezente milioane de macrofage. Acestea tapetează sinusoidele din ganglionii limfatici, splină și alte țesuturi limfoide și sunt asociate cu multe din limfocitele din ganglionii limfatici. Majoritatea microorganismelor invazive sunt întâi fagocitate și parțial digerate de macrofage, iar produsele antigenice sunt eliberate în citosolul macrofagelor. Apoi, macrofagele transferă aceste antigene limfocitelor, prin contact direct intercelular, ducând astfel la activare clonelor specifice limfocitare. În plus, macrofagele secretă o substanță activatoare specială, *interleukina-1*, care stimulează suplimentar creșterea și înmulțirea limfocitelor specifice.

Rolul limfocitelor T în activarea limfocitelor B. Majoritatea antigenelor activează limfocitele T și B în același timp. O parte din limfocitele T care se formează, numite *limfocite T helper*, secretă anumite substanțe (numite generic *limfokine*) care activează specific limfocitele B. Într-adevăr, fără ajutorul acestor limfocite T helper, cantitatea de anticorpi sintetizată de limfocitele B este de obicei redusă. Vom discuta această relație de colaborare dintre limfocitele T helper și limfocitele B după ce vom descrie mecanismele imunității induse de limfocitele T.

FUNCȚII SPECIFICE ALE LIMFOCITELOR B – IMUNITATEA UMORALĂ ȘI ANTICORPII

Sinteza anticorpilor de către plasmocite. Înainte de expunerea la un anumit antigen, clonele de limfocite B rămân dormante în țesutul limfoid. La pătrunderea unui antigen străin, macrofagele din țesutul limfoid fagocitează antigenul și apoi îl prezintă limfocitelor B adiacente. În plus, antigenul este prezentat în același timp și limfocitelor T și se formează limfocitele T helper activate. Aceste celule ajutătoare

contribuie la activarea intensă a limfocitelor B, așa cum va fi prezentat mai jos.

Limfocitele B specifice respectivului antigen cresc imediat în dimensiuni și capătă aspect de *limfoblaști*. Unii limfoblaști se diferențiază în continuare formând *plasmoblaști*, care sunt precursorii plasmocitelor. În plasmoblaști citoplasma își mărește mult volumul, iar reticulul endoplasmic rugos proliferează foarte mult. Apoi plasmoblaștii încep să se dividă cu o rată de aproximativ o diviziune la 10 ore, timp de aproximativ nouă diviziuni, rezultând în 4 zile o populație totală de aproximativ 500 de celule pentru fiecare plasmoblast originar. Plasmocitul matur produce apoi foarte rapid anticorpi de tip gamaglobuline – aproximativ 2000 de molecule pe secundă pentru fiecare plasmocit. Apoi anticorpii sunt secretați în limfă și transportați în sângele circulant. Acest proces continuă timp de câteva zile sau săptămâni până la epuizarea și moartea plasmocitelor.

Formarea celulelor cu „memorie" îmbunătățește răspunsul anticorpilor la expunerea ulterioară la antigen. Câteva din limfoblastele formate prin activarea unei clone de limfocite B nu se transformă în plasmocite, ci formează un număr moderat de limfocite B noi similare celor din clona originală. Cu alte cuvinte, populația de limfocite B ale unei clone activate specific crește foarte mult și noi limfocite B se adaugă limfocitelor originale din aceeași clonă. Și acestea circulă în organism pentru a popula toate țesuturile limfoide; imunologic, totuși, ele rămân dormante până sunt activate din nou de același antigen. Aceste limfocite sunt numite *celule cu memorie*. Expunerea ulterioară la același antigen va determina un răspuns al anticorpilor mult mai rapid și mai puternic la această a doua stimulare, deoarece sunt mult mai multe celule cu memorie decât numărul original de limfocite B al unei anumite clone.

Figura 35-3 arată diferențele dintre *răspunsul primar* de formare a anticorpilor, care apare la prima expunere la un anumit antigen, și *răspunsul secundar* care apare după a doua expunere la același antigen. Se observă întârzierea de o săptămână în apariția răspunsului primar, intensitatea lui redusă și durata sa scurtă. În schimb, răspunsul secundar apare rapid după expunerea la antigen (adesea în câteva ore), este mult mai intens și se soldează cu formarea de anticorpi mai multe luni și nu doar câteva săptămâni. Creșterea intensității și a duratei răspunsului secundar explică de ce imunizarea se obține de obicei prin administrarea antigenului în doze multiple, cu perioade de câteva săptămâni sau luni între rapeluri.

Caracteristicile anticorpilor

Anticorpii sunt gamaglobuline numite *imunoglobuline* (*Ig*) cu greutate moleculară între 160.000 și 970.000 și reprezintă aproximativ 20% din proteinele plasmatice.

Toate imunoglobulinele sunt alcătuite din *lanțuri grele* și *ușoare de polipeptide*. Majoritatea sunt alcătuite din două lanțuri ușoare și două lanțuri grele, ca în **Figura 35-4**. Însă unele imunoglobuline sunt alcătuite din până la 10 lanțuri grele și 10 lanțuri ușoare, fiind numite imunoglobuline cu greutate moleculară mare. Totuși, în toate imunoglobulinele fiecare lanț greu are la unul din capete un lanț ușor, formându-se astfel o pereche lanț greu–lanț ușor; astfel, în fiecare moleculă de imunoglobulină se găsesc cel puțin două și cel mult 10 astfel de perechi.

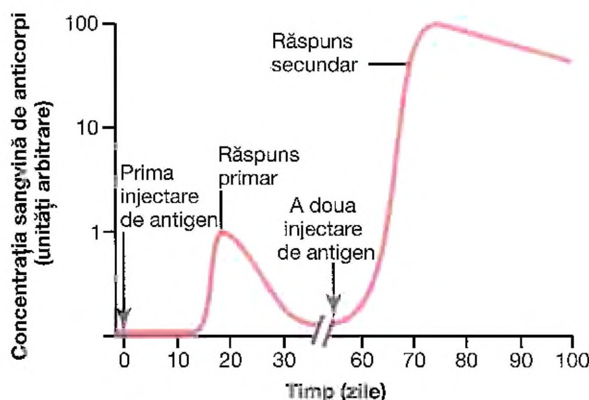


Figura 35-3. Evoluția în timp a concentrației anticorpilor în sângele circulant după o primă administrare injectabilă de antigen și o a doua administrare câteva săptămâni mai târziu.

Figura 35-4 prezintă unul din capetele fiecărui lanț ușor și greu, numit *porțiune variabilă*; restul fiecărui lanț este numit *porțiune constantă*. Porțiunea variabilă este diferită la fiecare anticorp specific, iar această porțiune se atașează specific de un anumit tip de antigen. Porțiunea constantă a anticorpului determină alte proprietăți ale sale, stabilind factori precum capacitatea de difuziune în țesuturi, aderența la structuri specifice în țesuturi, atașarea la complexul complementului, ușurința cu care anticorpii trec prin membrane și alte proprietăți biologice ale anticorpilor. Lanțurile ușoare și grele sunt legate printr-o combinație de legături necovalente și covalente (disulfidice).

Specificitatea anticorpilor. Fiecare anticorp este specific pentru un anume antigen; această caracteristică este determinată de organizarea structurală unică a aminoacizilor din porțiunile variabile ale lanțurilor ușoare și grele. Dispunerea aminoacizilor determină diferite configurații spațiale, specifice pentru fiecare antigen, astfel că atunci când antigenul vine în contact cu anticorpul, mai multe grupări prostetice ale antigenului se potrivesc ca o imagine în oglindă cu cele ale anticorpului, permițând legarea rapidă și strânsă între anticorp și antigen. Când anticorpul are specificitate înaltă, există mai multe situsuri de legare, astfel încât asocierea dintre anticorp și antigen este extrem de puternică, menținută prin (1) legături hidrofobe, (2) legături de hidrogen, (3) atracții ionice și (4) forțe van der Waals. De asemenea se supun legii termodinamice a acțiunii maselor.

$$K_a = \text{Concentrația complexului antigen-anticorp} \,/\, \text{Concentrația anticorpului} \times \text{Concentrația antigenului}$$

K_a este numită *constanta de afinitate* și măsoară intensitatea legăturii dintre antigen și anticorp.

Observați în **Figura 35-4** faptul că anticorpul din imagine are două porțiuni variabile pentru fixarea antigenelor, ceea

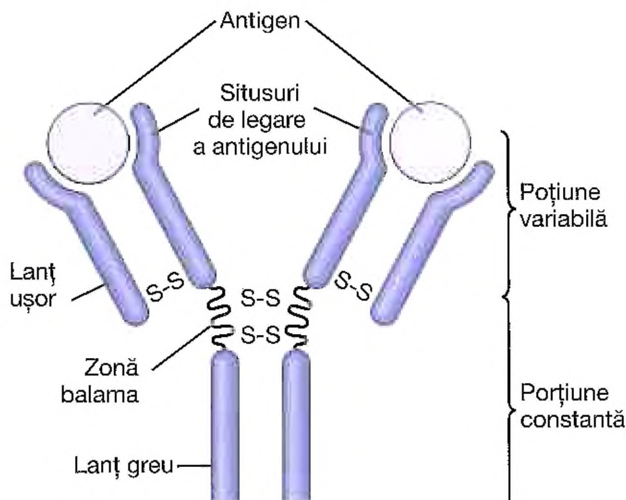


Figura 35-4. Structura caracteristică a anticorpului tip IgG, care este alcătuit din două lanțuri polipeptidice grele și două ușoare. Antigenul se leagă în două locuri diferite în porțiunile variabile ale lanțurilor.

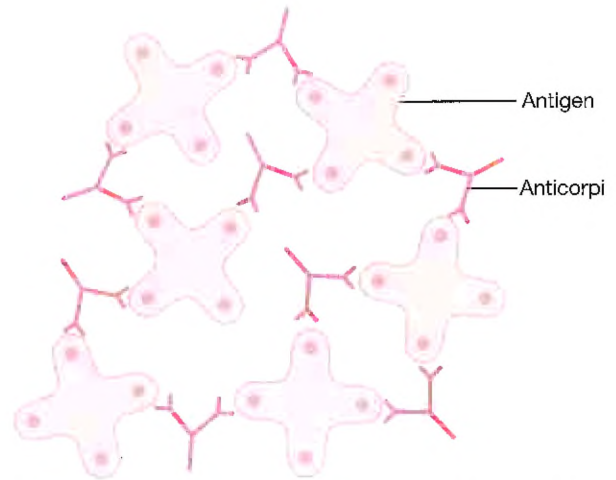


Figura 35-5. Legarea moleculelor de antigen între ele prin anticorpi bivalenți.

ce îl face un anticorp bivalent. O mică parte din anticorpi, alcătuiți din până la 10 lanțuri ușoare și 10 lanțuri grele, au până la 10 situsuri de legare.

Cinci clase principale de anticorpi. Există cinci clase principale de anticorpi, numite *IgM, IgG, IgA, IgD* și *IgE*. „Ig" este prescurtarea de la imunoglobulină, iar celelalte cinci litere desemnează clasele respective.

Pentru această prezentare restrânsă, două dintre aceste clase au importanță deosebită: IgG, care include anticorpi bivalenți și reprezintă aproximativ 75% din anticorpii unei persoane normale și IgE, care reprezintă doar un mic procent din anticorpi, implicați în special în reacțiile alergice. Clasa IgM este de asemenea interesantă deoarece mare parte din anticorpii formați în timpul răspunsului primar sunt de acest tip. Acești anticorpi au 10 situsuri de legare, ceea ce îi face extrem de eficienți în protejarea organismului împotriva agenților invazivi, chiar dacă nu există mulți anticorpi IgM.

Mecanismele acțiunii anticorpilor

Anticorpii acționează în special în două moduri pentru a proteja organismul împotriva agenților agresori: (1) prin atacarea directă a agresorului și (2) prin activarea „sistemului complementului" care deține numeroase mijloace proprii de distrugere a agresorului.

Acțiunea directă a anticorpilor asupra agenților invazivi. **Figura 35-5** prezintă reacția dintre anticorpi (desenați cu roșu în forma literei Y) și antigene (formele hașurate). Deoarece anticorpii au natură bivalentă și majoritatea agenților invazivi au numeroase antigene, anticorpii pot inactiva agentul străin prin unul din următoarele mecanisme:

1. Aglutinarea, în care mai multe particule mari ce expun pe suprafața lor antigene, cum ar fi bacteriile sau hematiile, sunt legate împreună într-un grup compact.
2. Precipitarea, în care complexul molecular alcătuit dintr-un antigen solubil (cum ar fi toxina tetanică) și un anticorp este atât de mare încât devine insolubil și precipită.
3. Neutralizarea, în care anticorpii acoperă regiunile toxice ale agentului antigenic.
4. Liza, în care anumiți anticorpi puternici sunt uneori capabili să atace direct membrana agenților agresori, determinând distrugerea acestora.

Aceste acțiuni directe ale anticorpilor sunt adesea insuficient de puternice pentru a juca un rol major în protecția organismului împotriva agentului invaziv. În cea mai mare parte, protecția este conferită de efectul de amplificare a sistemului complementului, descris mai jos.

SISTEMUL COMPLEMENTULUI ÎN ACȚIUNEA ANTICORPILOR

„Complement" este un termen colectiv care descrie un sistem alcătuit din aproximativ 20 de proteine, multe fiind precursori enzimatici. Componentele principale ale acestui sistem sunt 11 proteine notate de la C1 până la C9, B și D, prezentate în **Figura 35-6.** Toate acestea fac parte în mod normal din proteinele plasmatice din sânge, ca și din proteinele care părăsesc capilarele și ajung în țesuturi. Precursorii enzimatic sunt în mod normal inactivi, dar pot fi activați pe *calea clasică.*

Calea clasică. Calea clasică de activare a complementului este inițiată de reacția antigen-anticorp. Când anticorpul se leagă de antigen, un situs reactiv specific de pe porțiunea „constantă" a anticorpului devine descoperit sau „activat" și se leagă direct de molecula C1a sistemului complementului, declanșând o „cascadă" de reacții succesive, prezentate în **Figura 35-6**, începând cu activarea proenzimei C1. Enzimele

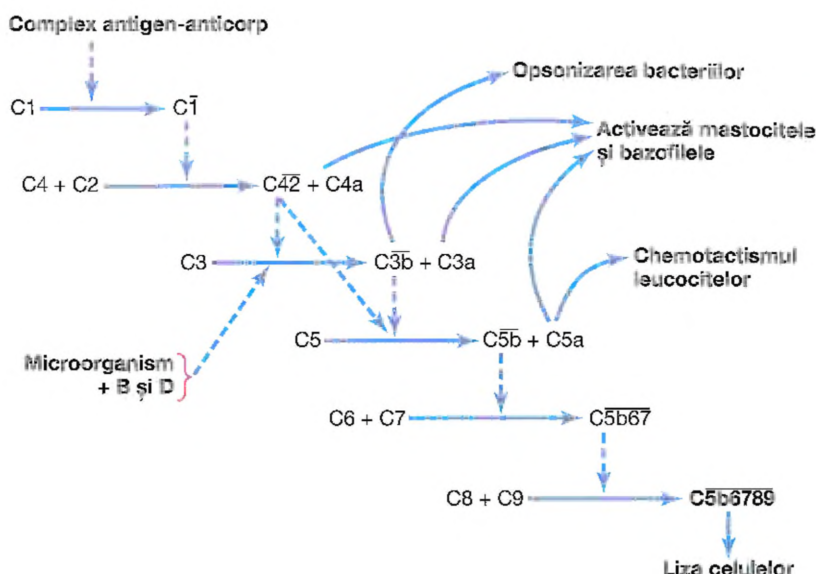


Figura 35-6. Cascada de reacții de activare a căii clasice a complementului.

C1 astfel formate activează apoi succesiv cantități tot mai mari de enzime în etapele ulterioare ale sistemului, astfel că pornind de la un nivel inițial modest se ajunge la o reacție „amplificată" masivă. Se formează numeroși produși finali, prezentați în dreapta figurii, unii dintre aceștia determinând efecte importante care ajută la prevenirea leziunilor tisulare determinate de agentul sau toxina invazivă. Cele mai importante efecte sunt următoarele:

1. *Opsonizarea și fagocitoza.* Unul din componentele cascadei complementului, C3b, este un activator puternic al fagocitozei efectuate de neutrofile și macrofage, ce determină înglobarea de către aceste celule a bacteriilor de care sunt atașate complexe antigen-anticorp. Acest proces este numit opsonizare și are rolul de a amplifica de sute de ori numărul de bacterii care pot fi distruse.
2. *Liza.* Unul dintre cei mai importanți produși ai cascadei complementului este complexul litic, care este o combinație de factori multipli ai complementului și este numit C5b6789. El are efect direct de rupere a membranelor celulare ale bacteriilor și ale altor microorganisme invadatoare.
3. *Aglutinarea.* Produșii complementului modifică și suprafața microorganismelor invazive, care devin aderente între ele, proces numit aglutinare.
4. *Neutralizarea virusurilor.* Enzimele complementului și alți produși ai complementului pot ataca structural anumite virusuri și le pot anihila astfel virulența.
5. *Chemotactismul.* Fragmentul C5a inițiază chemotactismul neutrofilelor și al macrofagelor, determinând astfel migrarea unui număr mare de fagocite în țesutul adiacent agentului antigenic.
6. *Activarea mastocitelor și a bazofilelor.* Fragmentele C3a, C4a și C5a activează mastocitele și bazofilele, și determină eliberarea din aceste celule a histaminei, heparinei și altor substanțe în lichidele locale. Aceste substanțe determină creșterea fluxului sangvin local, creșterea extravazării de lichid și proteine plasmatice în țesut și alte reacții tisulare locale care ajută la inactivarea sau imobilizarea agentului antigenic. Aceiași factori joacă un rol major în inflamație (a fost discutat în Capitolul 34) și în alergie, așa cum va fi discutat mai jos.
7. *Efectele inflamatorii.* Pe lângă efectele inflamatorii cauzate de activarea mastocitelor și a bazofilelor, alte câteva componente ale complementului contribuie la inflamația locală. Aceste componente determină (1) creșterea suplimentară a fluxului sangvin; (2) creșterea extravazării proteinelor din capilare și (3) coagularea proteinelor din lichidul interstițial, împiedicând răspândirea microorganismului invaziv în alte țesuturi.

FUNCȚIILE SPECIFICE ALE LIMFOCITELOR T – LIMFOCITELE T ACTIVATE ȘI IMUNITATEA MEDIATĂ CELULAR

Eliberarea de limfocite T activate din țesutul limfoid și formarea de celule cu memorie. În urma expunerii la antigenul specific, prezentat de macrofagele adiacente, limfocitele T dintr-o anumită clonă proliferează și eliberează un număr mare de limfocite T activate, cu specificitate de reacție, proces similar celui de eliberare a anticorpilor de către limfocitele B activate. Principala diferență este aceea că, în loc să fie eliberați anticorpi, limfocitele T activate părăsesc țesutul limfoid și ajung în limfă. Acestea pătrund apoi în circulație și sunt distribuite în organism, trecând prin pereții capilarelor în spațiile tisulare, apoi înapoi în sânge sau în limfă, parcurgând de mai multe ori circuitul prin organism, uneori timp de luni sau chiar ani de zile.

De asemenea, se formează *limfocite T cu memorie* așa cum, în sistemul de anticorpi, se formează limfocitele B cu memorie. Adică, atunci când o clonă de limfocite T este

activată de un antigen, multe din limfocitele nou formate rămân în țesutul limfoid constituid un grup de limfocite T adiționaleale acelei clone; de fapt, aceste celule cu memorie se răspândesc în țesuturile limfoide din întregul organism. De aceea, la o expunere ulterioară la același antigen, oricare ar fi localizarea acestuia, eliberarea de limfocite T activate se produce mult mai rapid și este mai intensă decât la prima expunere.

Celulele prezentatoare de antigen, proteinele MHC și receptorii pentru antigene de pe limfocitele T. Răspunsurile limfocitelor T au specificitate foarte mare pentru antigene, ca și răspunsul prin anticorpi al limfocitelor B, și sunt cel puțin la fel de importante ca anticorpii în apărarea împotriva infecțiilor. De fapt, inițierea răspunsului imun dobândit necesită de obicei prezența limfocitelor T, iar limfocitele T joacă un rol major în eliminarea patogenilor invazivi.

În timp ce limfocitele B recunosc antigene intacte, limfocitele T răspund la antigene doar când acestea din urmă sunt legate de molecule specifice numite *proteine MHC* de pe suprafața *celulelor prezentatoare de antigen* din țesuturile limfoide (**Figura 35-7**). Cele trei tipuri principale de celule prezentatoare de antigen sunt *macrofagele, limfocitele B* și *celulele dendritice*. Celulele dendritice, cele mai puternice celule prezentatoare de antigen, se găsesc în întregul organism și singura lor funcție cunoscută este să prezinte antigenele limfocitelor T. Interacțiunea proteinelor de adeziune celulară este decisivă pentru legarea limfocitelor T de celulele prezentatoare de antigen o perioadă suficientă de timp pentru a se activa.

Proteinele MHC sunt codificate de un grup mare de gene numit *complexul major de compatibilitate (MHC)*. Proteinele MHC se leagă de fragmente peptidice din proteinele antigenice care sunt degradate în interiorul celulelor prezentatoare de antigen și apoi transportate pe suprafața celulei. Există două tipuri de proteine MHC: (1) *proteinele MHC I*, care prezintă antigene *limfocitelor T citotoxice* și (2) *proteinele MHC II*, care prezintă antigene *limfocitelor T helper*. Funcțiile specifice ale limfocitelor T citotoxice și helper sunt discutate mai jos.

Antigenele de pe suprafața celulelor prezentatoare de antigen se leagă de moleculele receptoare de pe suprafața limfocitelor T similar modului în care se leagă de anticorpii proteici plasmatici. Aceste molecule receptor sunt alcătuite din unități variabile similare cu porțiunea variabilă a anticorpului umoral și din unități ferm fixate de membrana celulară a limfocitelor T. Pe un singur limfocit T se găsesc până la 100.000 de receptori.

DIFERITELE TIPURI DE LIMFOCITE T ȘI FUNCȚIILE ACESTORA

Este evident că există mai multe tipuri de limfocite T. Ele sunt clasificate în trei grupuri mari: (1) *limfocite T helper*, (2) *limfocite T citotoxice* și (3) *limfocite T supresoare*. Funcțiile fiecărui tip de limfocite T sunt diferite.

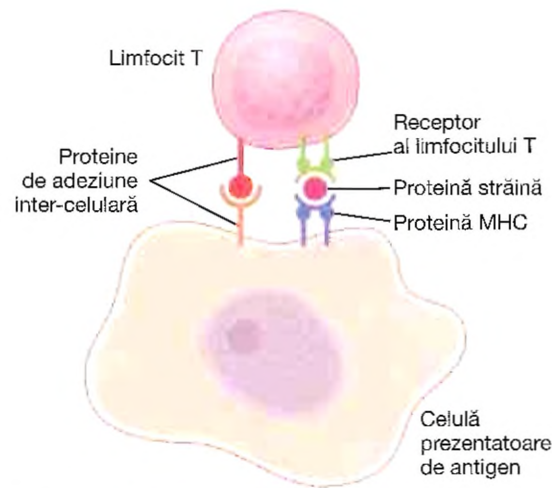


Figura 35-7. Activarea limfocitelor T necesită interacțiunea receptorilor limfocitelor T cu un antigen (proteină străină) care este transportat pe suprafața celulei prezentatoare de antigen de o proteină a complexului major de histocompatibilitate (MHC). Proteinele de adeziune intercelulară permit legarea limfocitului T de celula prezentatoare de antigen un interval de timp suficient pentru a putea fi activat.

Limfocitele T helper reprezintă cea mai mare parte a limfocitelor T

Limfocitele T helper sunt de departe cele mai numeroase, de obicei reprezentând peste trei sferturi din toate limfocitele T. Așa cum sugerează chiar numele lor, ele facilitează funcțiile sistemului imun în multe moduri. De fapt, ele reglează practic toate funcțiile imune, cum este arătat în **Figura 35-8**. Își exercită acțiunea prin formarea unor mediatori proteici, numiți *limfokine*, care acționează asupra altor celule ale sistemului imun și asupra celulelor din măduva osoasă. Printre cele mai importante limfokine secretate de limfocitele T helper se numără următoarele:

Interleukina 2
Interleukina 3
Interleukina 4
Interleukina 5
Interleukina 6
Factorul de stimulare a coloniilor de granulocite și monocite
Interferonul γ

Funcțiile reglatoare specifice ale limfokinelor. În absența limfokinelor secretate de limfocitele T helper, sistemul imun este aproape paralizat. De exemplu, limfocitele T helper sunt inactivate sau distruse de *virusul imunodeficienței umane (HIV)*, care lasă organismul aproape complet neprotejat împotriva bolilor infecțioase, ceea ce duce la binecunoscutele efecte debilitante și letale ale *sindromului imunodeficienței dobândite (SIDA)*. O parte din funcțiile lor reglatoare specifice sunt descrise în secțiunile următoare.

Stimularea creșterii și a proliferării limfocitelor T citotoxice și a limfocitelor T supresoare. În absența limfocitelor T helper, majoritatea antigenelor induc o activare minimă a clonelor care produc limfocite T citotoxice și

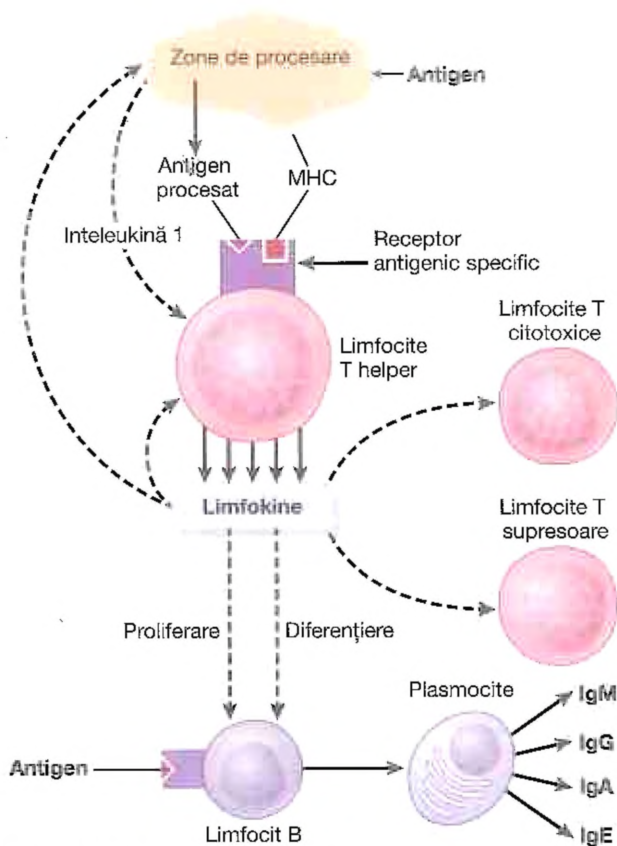


Figura 35-8. Reglarea sistemului imun, subliniind rolul crucial al limfocitelor T helper. MHC, complex major de histocompatibilitate.

limfocite T supresoare. *Interleukina 2*, o limfokină, are un efect puternic stimulator determinând creșterea și proliferarea ambelor tipuri de celule. În plus, există și alte câteva limfokine care au efecte mai puțin intense.

Stimularea creșterii și a diferențierii limfocitelor B pentru a forma plasmocite și anticorpi. Acțiunile directe ale antigenelor care determină creșterea și proliferarea limfocitelor B, formarea plasmocitelor și secreția de anticorpi sunt de asemenea modeste fără „ajutorul" limfocitelor T helper. Aproape toate interleukinele participă în răspunsul limfocitelor B, dar în special *interleukinele 4, 5 și 6*. De fapt, aceste trei interleukine au efecte atât de puternice asupra limfocitelor B încât au fost numite *factori de stimulare a limfocitelor B* sau *factori de creștere a limfocitelor B*.

Activarea sistemului macrofagelor. Limfokinele influențează și funcția macrofagelor. Inițial, ele încetinesc sau stopează migrarea macrofagelor care au fost atrase prin chemotactism în țesutul inflamat, determinând astfel o acumulare importantă de macrofage. Apoi, ele activează macrofagele și induc o fagocitoză mult mai eficientă, permițând acestora să atace și să distrugă un număr crescut de bacterii sau alți agenți străini nocivi.

Efectul de feedback stimulator asupra limfocitelor T helper. Unele limfokine, în special interleukina-2, au un efect direct de feedback pozitiv stimulând activarea limfocitelor T helper. Acesta funcționează ca un amplificator prin intensificarea răspunsului limfocitelor helper și a întregului sistem imun la agentul nociv.

Limfocitele T citotoxice sunt celule „killer"

Limfocitul T citotoxic este o celulă care acționează prin atac direct, capabilă să omoare microorganisme și, uneori, chiar și celule proprii ale organismului. Din acest motiv, ele sunt numite *celule killer (ucigașe).* Receptorii proteici de pe suprafața limfocitelor citotoxice determină legarea strânsă a acestora de microorganismele sau celulele care conțin antigenul specific adecvat. Ulterior ele distrug celula atacată așa cum este arătat în **Figura 35-9.** După legare, limfocitul T citotoxic secretă proteine perforante, numite *perforine,* care literalmente formează orificii rotunde în membrana celulei atacate. Apoi lichidul intră rapid din spațiul interstițial în celulă. În plus, limfocitul T citotoxic eliberează substanțe citotoxice direct în celula atacată. Consecința este o tumefiere aproape imediată a celulei atacate, care se dezintegrează la scurt timp dupa aceea.

De importanță deosebită este faptul că aceste limfocite citotoxice ucigașe se pot îndepărta de celulele victime după apariția orificiilor și eliberarea substanțelor citotoxice, și pot distruge alte celule. Unele dintre aceste celule citotoxice pot supraviețui mai multe luni în țesuturi.

O parte din limfocitele T citotoxice sunt în mod special mortale pentru celulele care au fost infectate de virusuri, deoarece multe particule virale rămân prinse în membranele celulelor tisulare și atrag limfocite T ca răspuns la antigenicitatea virală. Limfocitele citotoxice joacă un rol important și în distrugerea celulelor maligne, a celulelor cardiace transplantate sau a altor tipuri de celule străine organismului.

Limfocitele T supresoare

Despre limfocitele T supresoare se cunosc mult mai puțien informații decât despre celelalte tipuri, dar se știe că au capacitatea de a inhiba funcțiile limfocitelor T citotoxice și ale limfocitelor T helper. Aceste funcții supresoare previn reacțiile imune excesive determinate de limfocitele citotoxice, reacții care ar putea determina leziuni ale țesuturilor proprii. Din acest motiv, celulele supresoare sunt considerate, alături de limfocitele T helper, ca fiind *celule reglatoare.* Este probabil că sistemul limfocitelor T supresoare joacă un rol important în limitarea capacității sistemului imun de a ataca țesuturile proprii organismului, stare numită *toleranță imună*, așa cum vom discuta în secțiunea următoare.

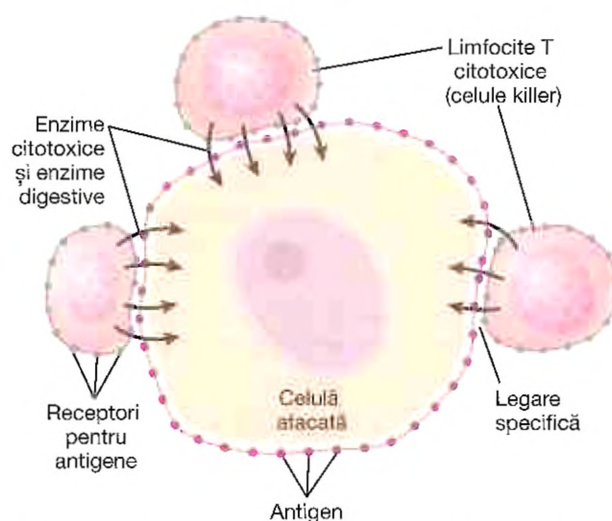


Figura 35-9. Distrugerea directă a celulei străine de către limfocite sensibilizate (limfocite T citotoxice).

TOLERANȚA FAȚĂ DE ȚESUTURILE PROPRII A IMUNITĂȚII DOBÂNDITE – ROLUL PROCESĂRII ÎN TIMUS ȘI ÎN MĂDUVA OSOASĂ

Dacă o persoană ar deveni imună la propriile sale țesuturi, acest proces de imunitate dobândită ar distruge organismul persoanei respective. Mecanismul imun „recunoaște" în mod normal propriile țesuturi ca fiind diferite de bacterii sau virusuri, iar sistemul imun formează câțiva anticorpi sau limfocite T activate împotriva propriilor antigene.

În principal, toleranța rezultă prin selecția clonelor în timpul procesării limfocitelor. Se consideră că, în principal, toleranța se dezvoltă în timpul procesării limfocitelor T în timus și a limfocitelor B în măduva osoasă. Motivul acestei ipoteze este acela că injectarea unui antigen puternic în organismul unui făt, în timpul procesării limfocitelor în aceste două zone, împiedică dezvoltarea de clone de limfocite specifice antigenului injectat în țesutul limfoid. Date experimentale arată că limfocitele imature specifice din timus, expuse la un antigen puternic, devin limfoblastice, proliferează semnificativ și apoi se combină cu agentul stimulator – efect care este considerat ca determinând distrugerea limfocitelor de celulele epiteliale timice înainte să migreze și să colonizeze țesutul limfoid din întregul organism.

Se consideră că în timpul procesării limfocitelor în timus și în măduva osoasă, toate sau majoritatea clonelor limfocitare specifice distrugerii țesuturilor proprii organismului se autodistrug din cauza expunerii lor continue la antigene.

Ineficiența mecanismului de toleranță imună determină apariția bolilor autoimune. Uneori se pierde toleranța imună la propriile țesuturi. Acest fenomen este din ce în ce mai extins pe măsură ce persoana îmbătrânește. Apare de obicei după distrugerea unor țesuturi proprii, urmată de eliberarea unor cantități importante de „auto-antigene" care circulă în organism și pot induce un proces de imunitate dobândită, fie pe calea limfocitelor T activate, fie pe calea anticorpilor.

Câteva exemple de boli determinate de autoimunitate sunt: (1) *reumatismul articular acut*, în care imunitatea organismului este îndreptată împotriva țesuturilor din articulații și cord, în special din valvele cardiace, după expunerea la un anumit tip de toxină streptococică care are un epitop în structura sa moleculară cu structură similară unor auto-antigene proprii organismului; (2) o formă de *glomerulonefrită*, în care se produce imunizarea împotriva membranei bazale glomerulare; (3) *miastenia gravis*, în care imunitatea se dezvoltă împotriva receptorului proteic pentru acetilcolină din joncțiunea neuromusculară determinând paralizie; și (4) *lupusul eritematos sistemic (LES)* în care individul se imunizează simultan împotriva mai multor țesuturi diferite, o boală care determină leziuni extinse, și chiar moarte în formele severe de LES.

IMUNIZAREA PRIN INJECTARE DE ANTIGENE

Imunizarea este folosită de mulți ani pentru a induce imunitate dobândită împotriva anumitor boli. O persoană poate fi imunizată prin injectarea unui microorganism mort care nu mai are capacitatea de determina boală, dar păstrează încă o parte din antigenele sale chimice. Acest tip de imunizare este folosit pentru protecția împotriva febrei tifoide, a tusei convulsive, a difteriei și a altor tipuri de infecții bacteriene.

Imunitatea poate fi dobândită împotriva unor toxine care au fost tratate cu substanțe chimice, pentru inactivarea toxicității lor, dar care păstrează intacte antigenele care determină imunitate. Această procedură este folosită în imunizarea împotriva tetanosului, a botulismului și a altor boli mediate de toxine.

Imunitatea poate fi dobândită și prin infectare cu organisme vii care au fost „atenuate". Adică, aceste microorganisme fie au fost crescute pe medii speciale de cultură fie au fost inoculate la o serie de animale până când au suferit suficiente mutații pentru a nu mai produce boala, dar continuă să își păstreze antigenele specifice necesare imunizării. Această procedură este folosită pentru vaccinarea împotriva varicelei, a febrei galbene, a poliomielitei, a rujeolei și a altor boli virale.

IMUNITATEA PASIVĂ

Până acum s-a discutat doar despre *imunitatea activă* dobândită – adică apariția anticorpilor sau a limfocitelor T activate ca răspuns la invazia organismului de către un microorganism străin. Însă imunitatea temporară poate fi dobândită și fără a injecta un antigen. Această imunitate temporară este dobândită prin inoculare de anticorpi, de limfocite T activate sau ambele, obținute din sângele unei alte persoane sau al unui animal care a fost imunizat activ împotriva antigenului.

Anticorpii persistă în organismul primitorului timp de 2-3 săptămâni și, în acest timp, persoana este protejată împotriva bolii. Limfocitele T activate se mențin câteva săptămâni dacă provin de la o altă persoană și doar câteva ore sau câteva zile dacă provin de la un animal. Astfel de transfuzii de anticorpi sau limfocite T pentru a conferi imunitate poartă numele de *imunitate pasivă*.

ALERGIA ȘI HIPERSENSIBILITATEA

Un efect important și nedorit al imunității este dezvoltarea, în anumite condiții, a unei alergii sau al altui tip de hipersensibilitate imună. Există mai multe tipuri de alergii sau de reacții de hipersensibilitate, unele apărând doar la persoane care au o predispoziție specifică pentru alergii.

ALERGIA INDUSĂ DE LIMFOCITE T ACTIVATE: REACȚIA ALERGICĂ ÎNTÂRZIATĂ

Reacția alergică întârziată este determinată de limfocite T activate și nu de anticorpi. În cazul dermatitei de contact indusă de iedera otrăvitoare, toxina plantei nu determină direct leziuni tisulare semnificative. Totuși, prin expunere repetată, determină formarea de limfocite T helper și citotoxice activate. Apoi, după aproximativ o zi de la următoarea expunere, limfocitele T activate difuzează în număr mare din sângele circulant în tegument ca răspuns la toxina plantei. În același timp, aceste limfocite T declanșează o reacție imună mediată celular. Deoarece acest tip de imunitate poate determina eliberarea multor substanțe toxice din limfocitele T activate, ca și pătrunderea masivă de macrofage în țesuturi, este ușor de înțeles de ce unele consecințe ale reacțiilor alergice întârziate pot fi extrem de dăunătoare pentru țesuturi. În mod normal, leziunile apar în țesutul în care este prezent antigenul declanșator, cum este tegumentul în cazul iederei, sau în plămâni, în cazul antigenelor din aer, care pot declanșa un edem pulmonar sau crize de astm.

ALERGIILE „ATOPICE" ASOCIATE CU EXCES DE ANTICORPI IgE

Unele persoane au o predispoziție „alergică". Alergiile lor sunt numite *alergii atopice* deoarece sunt cauzate de un răspuns neobișnuit al sistemului imun. Predispoziția alergică este transmisă genetic de la părinți la copii și este caracterizată de prezența unor cantități mari de anticorpi IgE în sânge. Acești anticorpi sunt numiți *reagine* sau *anticorpi senzibilizanți* pentru a-i distinge de anticorpii IgG obișnuiți. Când un *alergen* (definit ca un antigen care reacționează specific cu un anumit tip de anticorp reaginic IgE) pătrunde în organism, are loc o reacție alergen-reagină și apare o reacție alergică.

O caracteristică specială a anticorpilor IgE (reagine) este capacitatea mare de a se atașa de mastocite și bazofile. Un singur mastocit sau bazofil poate lega până la o jumătate de milion de molecule de anticorpi IgE. Apoi, când un antigen (alergen), care are mai multe situsuri de legare, leagă câțiva anticorpi IgE care sunt deja legați de un mastocit sau bazofil, are loc imediat o modificare a membranei mastocitului sau a bazofilului, care ar putea fi consecința efectului fizic al moleculelor de anticorpi de deformare a membranei celulare. Ca urmare, multe mastocite și bazofile se rup; altele eliberează agenți speciali imediat sau la scurt timp după aceea, inclusiv *histamină, protează, substanța lent reactivă a anafilaxiei* (care este un amestec de leucotriene toxice), *substanța chemotactică pentru eozinofile, substanța chemotactică pentru neutrofile, heparină* și *factori activatori plachetari*. Aceste substanțe produc efecte cum ar fi: dilatarea vaselor de sânge locale; atragerea eozinofilelor și a neutrofilelor în zona reacției; creșterea permeabilității capilarelor cu extravazarea lichidelor în țesuturi; și contracția celulelor musculare netede locale. Astfel, pot apărea mai multe tipuri de răspunsuri tisulare, depinzând de natura țesutului în care apare reacția dintre alergen și reagină. Printre diferitele tipuri de reacții alergice produse astfel sunt următoarele:

Anafilaxia. Când un alergen specific este injectat direct în circulație, el poate reacționa cu bazofilele din sânge și cu mastocitele din țesuturi localizate în imediata vecinătate a vaselor mici de sânge, dacă bazofilele și mastocitele au fost sensibilizate anterior prin atașarea de reagine IgE. Ca urmare, apare o reacție alergică generalizată în întregul sistem vascular și țesuturile vecine. Această reacție se numește *anafilaxie*. Este eliberată histamină în circulație, determinând vasodilatație generalizată, ca și creșterea permeabilității capilarelor, ducând la extravazarea de plasmă din vase. O persoană la care se produce o astfel de reacție poate deceda în câteva minute din cauza șocului circulator dacă nu primește tratament cu epinefrină pentru a contracara efectele histaminei.

Din bazofilele și mastocitele activate este eliberat și un amestec de leucotriene numit *substanța lent reactivă a anafilaxiei*. Aceste leucotriene pot produce spasmul musculaturii netede din bronhiole, declanșând o criză pseudo-astmatică, ce poate conduce uneori la deces prin asfixiere.

Urticaria. Urticaria apare în urma pătrunderii antigenului în anumite zone ale tegumentului, unde determină reacții anafilactoide localizate. Histamina eliberată local determină (1) vasodilatație care induce apariția imediată a unui eritem și (2) creșterea locală a permeabilității capilarelor care duce la apariția în câteva minute a unor arii circumscrise de tumefiere a tegumentului. Aceste leziuni poartă denumirea de *urticarie* (plăci urticariene). Administrarea de medicamente antihistaminice înainte de expunere previne apariția urticariei.

Febra fânului. În febra fânului, reacția alergen-reagină apare la nivelul cavităților nazale. Histamina eliberată ca răspuns la această reacție induce vasodilatație locală intranazală cu creșterea consecutivă a presiunii și a

permeabilității capilare. Aceste două efecte determină scurgerea rapidă de lichid în cavitățile nazale și în țesuturile profunde ale nasului, iar mucoasa nazală devine edematoasă și prezintă secreție. Din nou, utilizarea medicamentelor antihistaminice poate preveni edemul. Totuși, există și alți produși ai reacției alergen-reagină care pot induce iritația mucoasei nazale, declanșând sindromul tipic manifestat prin strănut.

Astmul. Astmul apare adesea la persoane „cu teren alergic". La o astfel de persoană, reacția alergen-reagină se desfășoară în bronhiolele pulmonare. Aici, un produs important eliberat de mastocite este *substanța lent reactivă a anfilaxiei* (un amestec de trei leucotriene), care determină spasm al musculaturii netede bronhiolare. Ca urmare, persoana prezintă dificultăți la respirație, până la îndepărtarea produșilor reactivi ai reacției alergice. Administrarea de medicamente antihistaminice are efect mai slab asupra evoluției astmului, deoarece histamina nu pare a fi un factor major în declanșarea crizei astmatice.

Bibliografie

Akdis CA: Therapies for allergic inflammation: refining strategies to induce tolerance. Nat Med 18:736, 2012.

Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al: Molecular Biology of the Cell, 5th ed. New York: Garland Science, 2008.

Barton GM: A calculated response: control of inflammation by the innate immune system. J Clin Invest 118:413, 2008.

Bel EH: Clinical practice. Mild asthma. N Engl J Med 369:549, 2013.

Card CM, Yu SS, Swartz MA: Emerging roles of lymphatic endothelium in regulating adaptive immunity. J Clin Invest 124:943, 2014.

Galli SJ, Tsai M: IgE and mast cells in allergic disease. Nat Med 18:693, 2012.

Heath WR, Carbone FR: The skin-resident and migratory immune system in steady state and memory: innate lymphocytes, dendritic cells and T cells. Nat Immunol 14:978, 2013.

Holtzman MJ: Asthma as a chronic disease of the innate and adaptive immune systems responding to viruses and allergens. J Clin Invest 122:2741, 2012.

Islam SA, Luster AD: T cell homing to epithelial barriers in allergic disease. Nat Med 18:705, 2012.

Kemper C, Köhl J: Novel roles for complement receptors in T cell regulation and beyond. Mol Immunol 56:181, 2013.

Liu Z, Davidson A: Taming lupus-a new understanding of pathogenesis is leading to clinical advances. Nat Med 18:871, 2012.

Medzhitov R: Recognition of microorganisms and activation of the immune response. Nature 449:819, 2007.

Montecino-Rodriguez E, Berent-Maoz B, Dorshkind K: Causes, consequences, and reversal of immune system aging. J Clin Invest 123:958, 2013.

Murphy G, Lisnevskaia L, Isenberg D: Systemic lupus erythematosus and other autoimmune rheumatic diseases: challenges to treatment. Lancet 382:809, 2013.

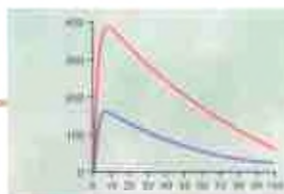
Nabel GJ: Designing tomorrow's vaccines. N Engl J Med 368:551, 2013.

Ransohoff RM, Brown MA: Innate immunity in the central nervous system. J Clin Invest 122:1164, 2012.

Theofilopoulos AN: TLRs and IFNs: critical pieces of the autoimmunity puzzle. J Clin Invest 122:3464, 2012.

Wahren-Herlenius M, Dörner T: Immunopathogenic mechanisms of systemic autoimmune disease. Lancet 382:819, 2013.

Welner RS, Pelayo R, Kincade PW: Evolving views on the genealogy of B cells. Nat Rev Immunol 8:95, 2008.



Grupele sangvine; transfuzia; transplantul de țesuturi și organe

ANTIGENICITATEA DETERMINĂ REACȚII IMUNE ALE SÂNGELUI

La primele încercări de transfuzie de sânge de la o persoană la alta, se produceau frecvent reacții de hemoliză și aglutinare imediată sau întârziată a hematiilor, determinând reacții transfuzionale tipice care duceau adesea la deces. În scurt timp, s-a descoperit că sângele diferitelor persoane are proprietăți imune și antigenice diferite, astfel că anticorpii din plasma unui anumit tip de sânge vor reacționa cu antigenele de pe suprafața hematiilor din sângele de alt tip. Dacă sunt luate precauțiile adecvate, poate fi stabilit în prealabil dacă anticorpii și antigenele prezente în sângele donatorului și al primitorului vor determina reacție transfuzională.

MULTITUDINEA ANTIGENELOR CELULELOR SANGVINE

Cel puțin 30 de antigene frecvente și alte sute de antigene rare, fiecare putând determina reacții antigen-anticorp, au fost găsite pe suprafața membranelor celulelor sangvine umane. Majoritatea antigenelor sunt slabe și de aceea au importanță doar pentru studierea transmiterii genelor, în vederea stabilirii filiației.

Două tipuri speciale de antigene sunt mai frecvent implicate în reacțiile transfuzionale: antigenele sistemului *O-A-B* și sistemul *Rh*.

GRUPELE DE SÂNGE O-A-B

ANTIGENE – AGLUTINOGENE A ȘI B

La o mare parte din populația umană, pe suprafața eritrocitelor sunt exprimate două *antigene* – tipul A și tipul B. Aceste antigene (numite și *aglutinogene* deoarece induc adesea aglutinarea celulelor sangvine) determină majoritatea reacțiilor transfuzionale. Datorită modului în care aceste antigene sunt moștenite, celulele unei persoane pot să nu exprime niciunul, pot exprima unul sau pe amândouă simultan.

Grupele de sânge în sistemul O-A-B. Pentru transfuzia de sânge de la o persoană la alta, sângele donatorilor și al primitorilor se clasifică în patru grupe sangvine majore O-A-B, prezentate în **Tabelul 36-1**, în funcție de prezența sau absența celor două aglutinogene, A și B. Când nu este prezent nici aglutinogenul A, nici aglutinogenul B, sângele este de *grup O*. Când este prezent doar aglutinogenul A, sângele este de *grup A*. Când este prezent doar aglutinogenul B, sângele este de *grup B*. Când sunt prezente ambele aglutinogene A și B, sângele este de *grup AB*.

Determinarea genetică a aglutinogenelor. Locusul genetic al sistemului ABO are trei *alele*, adică trei forme diferite ale aceleiași gene. Aceste trei alele, I^A, I^B și I^O, determină cele trei grupe de sânge. Aceste alele sunt numite „A", „B" și „O", dar geneticienii adesea reprezintă alelele unei gene prin variante ale aceluiași simbol. În acest caz, simbolul comun este litera „I", de la „imunoglobulină".

Alela O este lipsită sau aproape lipsită de funcție, astfel încât nu determină apariția unui aglutinogen O pe celule. În schimb, alelele A și B determină prezența de aglutinogene puternice. Astfel, alela O este recesivă față de alelele A și B, care sunt *co-dominante*.

Deoarece fiecare persoană are doar două seturi de cromozomi, pe fiecare dintre acești doi cromozomi este prezentă doar o alelă. Astfel, existența a trei alele diferite înseamnă că există șase combinații posibile ale alelelor, prezentate în **Tabelul 36-1:** OO, OA, OB, AA, BB și AB. Aceste combinații de alele sunt cunoscute sub numele de *genotipuri* și fiecare persoană aparține unuia dintre cele șase genotipuri.

Tabelul 36-1 Grupele de sânge, genotipurile lor și aglutinogenele și aglutininele lor constituente.

Genotipuri	Grupe de sânge	Aglutinogene	Aglutinine
OO	O	–	Anti-A și Anti-B
OA sau AA	A	A	Anti-B
OB sau BB	B	B	Anti-A
AB	AB	A și B	–

În Tabelul 36-1 se poate observa că o persoană cu genotipul OO nu produce aglutinogene și, de aceea, are grupa sangvină O. O persoană cu genotip OA sau AA produce aglutinogene de tip A și, deci, are grupa sangvină A. Genotipurile OB și BB caracterizează grupa de sânge B, iar genotipul AB determină grupa de sânge AB.

Frecvența relativă a diferitelor grupe de sânge Prevalența diferitelor grupe de sânge într-un grup de persoane studiat a fost aproximativ următoarea:

O	47%
A	41%
B	9%
AB	3%

Din aceste date reiese clar că genele O și A apar frecvent, în timp ce gena B apare rar.

AGLUTININELE

Când aglutinogenul A *nu este prezent* pe hematiile unei persoane, în plasmă apar anticorpi de tip *aglutinine anti-A*. De asemenea, când *nu este prezent* aglutinogenul B, în plasmă apar anticorpi de tip *aglutinine anti-B*.

Așadar, în **Tabelul 36-1** se observă că sângele cu grupa O nu conține aglutinogene dar conține atât *aglutinine anti-A* cât și *aglutinine anti-B*. Sângele cu grupa A conține aglutinogene tip A și aglutinine anti-B; sângele cu grupa B conține aglutinogene tip B și aglutinine anti-A; iar sângele grup AB conține aglutinogene A și B și nu conține aglutinine.

Titrul aglutininelor la diferite vârste. Imediat după naștere, cantitatea de aglutinine din plasmă este aproape zero. La 2-8 luni de la naștere, copilul începe să producă aglutinine anti-A în absența aglutinogenelor A și aglutinine anti-B în absența aglutinogenelor B. **Figura 36-1** prezintă variația titrului de aglutinine anti-A și anti-B la diferite vârste. Titrul maxim este de obicei atins la vârsta de 8-10 ani, acesta scăzând progresiv în restul vieții.

Originea aglutininelor din plasmă. Aglutininele sunt gamaglobuline, ca aproape toți anticorpii, și sunt produse de aceleași celule din măduva osoasă și din ganglionii limfatici care produc ceilalți anticorpi. Majoritatea lor sunt molecule de imunoglobuline IgM și IgG.

Dar de ce apar aceste aglutinine la persoanele care nu au aglutinogenele corespunzătoare în hematii? Deoarece mici cantități de antigene A și B pătrund în organism prin alimente, bacterii și pe alte căi și induc formarea aglutininelor anti-A și anti-B.

De exemplu, perfuzia de antigen de grup A la un primitor care nu are grupa sangvină A declanșează un răspuns imun tipic cu formarea unor cantități extrem de mari de aglutinine anti-A. De asemenea, nou-născutul are câteva aglutinine, ceea ce arată că formarea de aglutinine are loc aproape integral după naștere.

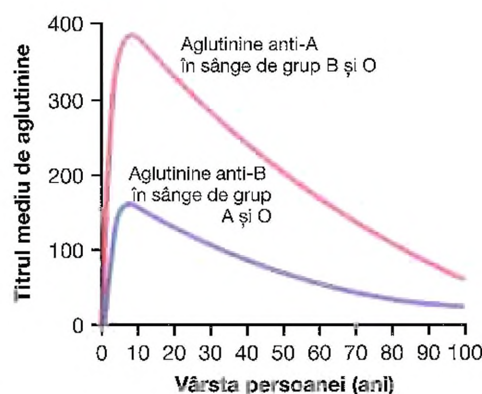


Figura 36-1. Titrurile medii de aglutinine anti-A și anti-B din plasma unor persoanel cu grupe de sânge diferite.

PROCESUL DE AGLUTINARE ÎN REACȚIILE TRANSFUZIONALE

Când sângele transfuzat nu este compatibil, astfel încât sunt amestecate aglutinine plasmatice anti-A sau anti-B cu hematii care conțin aglutinogene A sau B, hematiile se aglutinează ca efect al atașării de acestea a aglutininelor. Deoarece aglutininele au două situsuri de legare (tipul IgG) sau 10 situsuri de legare (tipul IgM), o singură aglutinină se poate atașa de două sau mai multe hematii în același timp, determinând astfel legarea celulelor între ele prin aglutinină. Această grupare a celulelor prin legare poartă numele de "aglutinare". Apoi aceste grupuri de celule obstruează vasele de sânge mici din sistemul circulator. În decursul următoarelor ore sau zile, membranele celulelor aglutinate sunt distruse, fie prin distorsionarea lor fizică, fie prin fagocitoza leucocitară, eliberând hemoglobina în plasmă prin procesul de *hemoliză* eritrocitară.

Hemoliza acută apare în unele reacții transfuzionale. Uneori, când sângele primitorului și al donatorului nu sunt compatibile, apare hemoliza imediată a hematiilor în sângele circulant. În acest caz, anticorpii determină liza hematiilor prin activarea sistemului complementului, care eliberează enzime proteolitice (*complexul litic*) ce rup membranele celulare, așa cum a fost descris în Capitolul 35. Hemoliza intravasculară *imediată* este mult mai rară decât aglutinarea urmată de hemoliză *întârziată*, deoarece nu numai că apariția lizei necesită un titru mare de anticorpi, dar de asemenea se pare că sunt implicați anticorpi diferiți, în special IgM; acești anticorpi sunt numiți *hemolizine*.

STABILIREA GRUPEI DE SÂNGE

Înainte de efectuarea unei transfuzii, este necesară determinarea grupei de sânge a primitorului și a donatorului, astfel încât acestea să fie compatibile. Acest proces este numit *determinarea grupei de sânge* sau *compatibilitatea grupei de sânge*, iar aceste proceduri sunt efectuate astfel:

Tabelul 36-2 Grupele de sânge, cu evidențierea aglutinării celulelor din grupe diferite cu aglutinine anti-A sau anti-B din ser

	Ser	
Grupa de sânge	Anti-A	Anti-B
O	-	-
A	+	-
B	-	+
AB	+	+

hematiile sunt separate de plasmă și diluate cu soluție salină. O parte este apoi amestecată cu aglutinină anti-A și o altă parte cu aglutinină anti-B. După câteva minute, amestecurile sunt examinate la microscop. Dacă hematiile s-au aglutinat, înseamnă că a avut loc reacția antigen-anticorp.

Tabelul 36-2 descrie prezența (+) sau absența (-) aglutinării celor patru tipuri de hematii. Hematiile de grup O nu au aglutinogene și de aceea nu reacționează cu aglutininele anti-A și anti-B. Sângele de grup A are aglutinogene A și, de aceea, aglutinează cu aglutininele anti-A. Sângele de grup B are aglutinogene B și aglutinează cu aglutinine anti-B. Sângele de grup AB are aglutinogene A și B și aglutinează cu ambele tipuri de aglutinine.

TIPURILE RH

Ca și sistemul O-A-B al grupelor sangvine, și sistemul Rh este important în transfuzii. Diferența cea mai importantă între sistemul O-A-B și sistemul Rh este următoarea: în sistemul O-A-B, aglutininele plasmatice responsabile pentru reacțiile transfuzionale apar spontan, în timp ce în sistemul Rh nu apar aproape niciodată aglutinine spontane. În schimb, persoana trebuie inițial expusă masiv la un antigen Rh, de exemplu prin transfuzia de sânge care conține antigenul Rh, pentru a apărea suficiente aglutinine care să determine o reacție transfuzională semnificativă.

Antigenele Rh – persoanele „Rh pozitive" și "Rh negative". Există șase tipuri comune de antigene Rh, fiecare numit *factor Rh*. Aceste tipuri sunt numite C, D, E, c, d, e. O persoană care are antigenul C nu are antigenul c, dar o persoană care nu are antigenul C, are întotdeauna antigenul c. La fel se întâmplă pentru antigenele D-d și E-e. De asemenea, datorită modului de transmitere a acestor factori, fiecare persoană are câte un antigen din fiecare pereche.

Antigenul D este foarte frecvent întâlnit în populație și este are o antigenicitate mult mai mare celelalte antigene Rh. Persoanele care au acest antigen sunt considerate *Rh pozitive*, în timp ce o persoană care nu are antigenul D este considerată *Rh negativă*. Totuși, trebuie observat că și la persoanele Rh negative, unele din celelalte antigene Rh pot determina reacții transfuzionale deși acestea sunt de obicei mult mai ușoare.

Aproximativ 85% din toate persoanele de rasă albă sunt Rh pozitive, iar 15% sunt Rh negative. Dintre americanii de rasă neagră, 95% sunt Rh pozitivi, în timp ce practic 100% din populația de culoare africană este Rh pozitivă.

RĂSPUNSUL IMUN RH

Formarea aglutininelor anti-Rh. Dacă unei persoane al cărei sânge nu conține factorul Rh – adică unei persoane Rh negative – i se administrează perfuzie cu hematii care exprimă factorul Rh, se formează lent aglutinine anti-Rh, care ating concentrația maximă după 2-4 luni. Acest răspuns imun este mult mai intens la anumite persoane. După expuneri repetate la factorul Rh, o persoană Rh negativă va deveni puternic „sensibilizată" la factorul Rh.

Caracteristicile reacțiilor transfuzionale Rh. La o persoană Rh negativă care nu a fost expusă niciodată la sânge Rh pozitiv, transfuzia de sânge Rh pozitiv nu va determina, probabil, nicio reacție imediată. Totuși, în următoarele 2-4 săptămâni pot apărea anticorpi anti-Rh în cantități suficiente pentru a determina aglutinarea celulelor transfuzate care încă circulă în sânge. Aceste celule sunt apoi hemolizate de sistemul macrofagic tisular. Astfel, apare o reacție transfuzională *întârziată*, care este de obicei ușoară. La transfuzii ulterioare de sânge Rh pozitiv la aceeași persoană, care este deja imunizată împotriva factorului Rh, reacția transfuzională este mult amplificată și poate fi imediată și la fel de severă ca reacția transfuzională din incompatibilitatea de grup OAB.

Eritroblastoza fetală („boala hemolitică a nou-născutului")

Eritroblastoza fetală este o boală a fătului și a nou-născutului caracterizată prin aglutinarea și fagocitoza hematiilor fetale. În majoritatea cazurilor de eritroblastoză fetală, mama este Rh negativă și tatăl Rh pozitiv. Copilul a moștenit antigenul Rh pozitiv de la tată, iar mama dezvoltă aglutinine anti-Rh din cauza expunerii la antigenul Rh al fătului. Aglutininele materne trec apoi prin placentă și ajung la făt, determinând aglutinarea hematiilor acestuia.

Incidența bolii. O mamă Rh negativă nu va dezvolta, la prima sarcină cu făt Rh pozitiv, suficiente aglutinine anti-Rh pentru a produce un efect nefast. Totuși, aproximativ 3% din copiii provenind din a doua sarcină cu Rh pozitiv prezintă anumite semne de eritroblastoză fetală; în jur de 10% din copiii din a treia sarcină au boala; iar incidența crește progresiv la următoarele sarcini.

Efectul anticorpilor materni asupra fătului. După ce la mamă se formează anticorpi anti-Rh, aceștia difuzează lent prin placentă în sângele fătului. Acolo, aceștia pot determina aglutinarea celulelor sangvine fetale. Hematiile aglutinate

sunt ulterior hemolizate, eliberând hemoglobină în sânge. Macrofagele fătului transformă apoi hemoglobina în bilirubină, care determină colorarea în galben a tegumentului fătului (icter). Anticorpii pot ataca și leza și alte celule ale organismului.

Tabloul clinic al eritroblastozei. Nou-născutul cu eritroblastoză prezintă icter și anemie la naștere, iar aglutininele anti-Rh de la mamă circulă de obicei în sângele copilului timp de 1-2 luni după naștere, distrugând tot mai multe hematii.

Țesuturile hematopoietice ale copilului încearcă să înlocuiască hematiile hemolizate. Ficatul și splina se măresc de volum și produc hematii în aceeași manieră în care o fac în mod normal în trimestrul al doilea de sarcină. Din cauza producției rapide de hematii, multe forme celulare precursoare ale hematiilor, inclusiv mulți *blaști nucleați*, trec din măduva osoasă a copilului în sistemul circulator; datorită prezenței acestor forme blastice nucleate, boala este numită *eritroblastoză fetală*.

Deși anemia severă din eritroblastoza fetală determină de obicei decesul, mulți copii care supraviețuiesc anemiei prezintă retard mental permanent sau leziuni ale ariilor motorii din creier produse de precipitarea bilirubinei în neuroni, urmată de distrugerea lor, afecțiune numită *icter nuclear*.

Tratamentul nou-născuților cu eritroblastoză fetală. Tratamentul pentru eritroblastoza fetală este înlocuirea sângelui nou-născutului cu sânge Rh negativ. Aproximativ 400 de mililitri de sânge Rh negativ este transfuzat într-un interval de minim 1,5 ore, în timp ce sângele Rh pozitiv al nou-născutului este îndepărtat. Această procedură poate fi repetată de câteva ori în primele săptămâni de viață, în special pentru a menține nivelul scăzut al bilirubinei și a preveni icterul nuclear. Până când aceste celule Rh negative transfuzate sunt înlocuite de hematiile Rh pozitive ale copilului, proces care necesită minim 6 săptămâni, aglutininele anti-Rh provenite de la mamă sunt distruse.

Prevenirea eritroblastozei fetale. Antigenul D al sistemului Rh este principalul responsabil de producerea imunizării mamei Rh negative împotriva fătului Rh pozitiv. În anii '70 s-a obținut o reduce dramatică a incidenței eritroblastozei fetale odată cu dezvoltarea *imunoglobulinei anti-Rh, un anticorp anti-D* care se administrează gravidei începând cu săptămâna 28-30 de sarcină. Anticorpul anti-D se administrează și femeilor Rh negative care au născut copii Rh pozitivi pentru a preveni sensibilizarea mamei la antigenul D. Astfel se reduce foarte mult riscul apariției unor cantități mari de anticorpi anti-D în timpul celei de-a doua sarcini.

Mecanismul prin care imunoglobulina anti-Rh previne sensibilizarea la antigenul D nu este complet înțeles, dar unul dintre efecte anticorpului anti-D este inhibarea producției de către limfocitele B a anticorpilor induși de antigen la gravidă. Anticorpul anti-D administrat se atașează de antigenul D de pe hematiile fetale Rh pozitive care străbat placenta și pătrund în circulația gravidei, interferând astfel cu răspunsul imun la antigenul D.

REACȚIILE TRANSFUZIONALE INDUSE DE INCOMPATIBILITATEA GRUPELOR SANGVINE

Dacă la un primitor cu o anumită grupă de sânge este transfuzat sânge de altă grupă, este probabil să apară o reacție transfuzională manifestată prin aglutinarea hematiilor din *sângele donatorului*. Rareori sângele transfuzat determină aglutinarea *celulelor primitorului*, din următoarele motive: cantitatea de plasmă a donatorului se diluează imediat în plasma primitorului, scăzând astfel titrul aglutininelor transfuzate la un nivel care este de obicei prea redus pentru a determina aglutinare. În schimb, cantitatea mică de sânge transfuzat nu diluează semnificativ aglutininele din plasma primitorului. De aceea, aglutininele primitorului pot aglutina celulele incompatibile ale donatorului.

Așa cum am explicat mai devreme, toate reacțiile transfuzionale determină fie hemoliză imediată cauzată de de hemolizine, fie hemoliză tardivă indusă de fagocitoza celulelor aglutinate. Hemoglobina eliberată din hematii este apoi convertită de fagocite în bilirubină și, mai târziu, excretată în bilă de către ficat, așa cum este discutat în Capitolul 71. Concentrația bilirubinei în fluidele corporale crește adesea suficient de mult pentru a determina *icter* – adică, țesuturile interne și tegumentul *se colorează cu un pigment biliar galben*. Totuși, dacă funcția hepatică este normală, pigmentul biliar va fi excretat în intestin de către ficat, prin căile biliare, astfel încât icterul nu apare de obicei la un adult decât dacă se hemolizează peste 400 de mililitri de sânge în mai puțin de 24 de ore.

Insuficiența renală acută determinată de reacțiile transfuzionale. Unul dintre cele mai severe efecte ale reacției transfuzionale este *insuficiența renală*, care poate debuta după câteva minute sau ore și poate continua până la decesul pacientului.

Oprirea funcției renale pare să aibă trei cauze: în primul rând, reacția antigen-anticorp transfuzională eliberează substanțe toxice din sângele hemolizat care pot determina vasoconstricție renală puternică. În al doilea rând, distrugerea eritrocitelor circulante în sângele primitorului, alături de formarea de substanțe toxice din celulele hemolizate și din reacția imună determină adesea șoc circulator. Tensiunea arterială scade foarte mult și determină scăderea fluxului sangvin renal și a excreției urinare. În al treilea rând, dacă cantitatea de hemoglobină liberă eliberată în circulație este mai mare decât cantitatea care poate fi legată de *„haptoglobină"* (o proteină plasmatică care leagă mici cantități de hemoglobină), mare parte din exces străbate membrana glomerulară și ajunge în tubii renali. Dacă această cantitate este totuși mică, poate fi reabsorbită de epiteliul tubular ajungând din nou în sânge fără a determina leziuni; dacă este mare, doar o mică parte este reabsorbită. Apa continuă să fie reabsorbită, determinând creșterea concentrației tubulare de

hemoglobină până la nivelul la care hemoglobina precipită și blochează un număr mare de tubuli renali. Astfel, vasoconstricția renală, șocul circulator și blocajul tubulilor renali determină împreună insuficiență renală acută. Dacă aceasta este completă și nu se remite, pacientul decedează în 7-12 zile, așa cum este explicat în Capitolul 32, dacă nu este tratat prin dializă (rinichi artificial).

TRANSPLANTUL DE ȚESUTURI ȘI ORGANE

Majoritatea antigenelor diferite de pe suprafața hematiilor care determină reacțiile transfuzionale sunt prezente și pe suprafața altor celule, iar fiecare țesut al organismului deține propriul său set de antigene suplimentare. Prin urmare, celulele străine transplantate oriunde în organismul unui primitor pot determina reacții imune. Cu alte cuvinte, majoritatea primitorilor au o capacitate de a rezista invaziei de celule tisulare străine similară celei de a rezista invaziei de bacterii sau hematii străine.

Autogrefe, izogrefe, alogrefe și xenogrefe. Transplantul unui țesut sau al unui întreg organ dintr-o parte a organismului în altă parte a aceluiași individ este numit *autogrefă*; de la un geamă identic la altul, *izogrefă*; de la un om la altul sau de la un animal la alt animal din aceeași specie, *alogrefă*; iar de la un animal la o ființă umană sau de la un animal dintr-o anumită specie la altul dintr-o altă specie, *xenogrefă*.

Transplantul de țesuturi. În cazul *autogrefelor* și al *izogrefelor*, celulele transplantate conțin practic același tip de antigene ca și țesuturile primitorului și aproape întotdeauna vor continua să se dezvolte normal dacă primesc aportul adecvat de sânge.

La cealaltă extremă, reacțiile imune apar aproape întotdeauna în cazul *xenogrefelor*, determinând moartea celulelor transplantate într-un interval de 1-35 de zile după transplant, în cazul în care nu este folosit un tratament specific pentru prevenirea reacțiilor imune.

Diferite tipuri de țesuturi și organe au fost transplantate ca alogrefe, în scop experimental sau terapeutic, de la o persoană la alta: tegument, rinichi, cord, ficat, țesut glandular, măduvă osoasă, plămân. Respectându-se "compatibilitatea" tisulară între persoane, multe alogrefe renale funcționează bine timp de minim 5-15 ani, iar alogrefele hepatice și cardiace timp de 1-15 ani.

ÎNCERCĂRI DE ANIHILARE A REACȚIILOR IMUNE ÎN TRANSPLANTUL DE ȚESUTURI

Din cauza importanței potențiale deosebite a transplantului de țesuturi și organe, au fost făcute încercări însemnate de prevenire a reacțiilor antigen-anticorp asociate cu transplantul. Următoarele proceduri specifice au avut un oarecare grad de succes clinic sau experimental.

Stabilirea fenotipului tisular – complexul de antigene HLA (antigen leucocitar uman). Cele mai importante antigene care determină respingerea grefei sunt reprezentate de un complex numit *antigene umane leucocitare (HLA)*. Pe membrana celulelor tisulare ale fiecărei persoane sunt prezente șase antigene dintre cele aproximativ 150 de antigene HLA diferite existente, ceea ce duce la peste o mie de miliarde de combinații posibile. Prin urmare, este practic imposibil ca două persoane, cu excepția gemenilor identici, să aibă aceleași șase antigene HLA. Apariția unei reacții imune semnificative împotriva oricăruia dintre aceste antigene poate determina respingerea grefei.

Antigenele HLA apar pe suprafața leucocitelor sangvine, ca și pe cea a celulelor tisulare. Prin urmare, stabilirea antigenelor tisulare se face utilizând limfocite extrase din sânge. Limfocitele sunt amestecate cu un antiser adecvat și cu complement; după incubare, celulele sunt testate pentru identificarea leziunilor membranare, de obicei prin testarea ratei de captare prin membrana limfocitară a unui colorant special.

Unele din antigenele HLA nu au antigenicitate mare. Prin urmare, compatibilitatea exactă a anumitor antigene între donator și primitor nu este întotdeauna esențială pentru a permite acceptarea unei alogrefe. Prin căutarea celei mai bune compatibilități posibile între donator și primitor, procesul de transplant a devenit mult mai puțin riscant. Cel mai mare succes îl au compatibilitățile dintre frați și dintre părinte și copil. Compatibilitatea gemenilor identici este perfectă, astfel încât transplanturile între gemeni identici nu sunt aproape niciodată respinse din cauza reacțiilor imune.

Împiedicarea respingerii grefei prin supresia sistemului imun

Dacă sistemul imun ar fi complet inhibat, nu s-ar produce respingerea grefei. De fapt, la o persoană cu imunosupresie severă, transplantul poate avea succes fără utilizarea unui tratament semnificativ pentru prevenirea respingerii. Totuși, la o persoană normală, chiar și cu cea mai bună compatibilitate, alogrefele rezistă rareori mai mult de câteva zile sau săptămâni fără folosirea unei terapii specifice de inhibare a sistemului imun. Mai mult, deoarece limfocitele T reprezintă cea mai mare parte a sistemului imun implicat în distrugerea celulelor transplantate, supresia lor este mult mai importantă decât supresia anticorpilor plasmatici. Unii dintre agenții terapeutici care au fost utilizați în acest scop sunt următorii:

1. Hormonii glucocorticoizi secretați de corticosuprarenale (sau medicamente cu activitate glucocorticoidă), care inhibă genele care codifică câteva citokine, în special interleukina 2 (IL-2). IL-2 este un factor esențial care induce proliferarea limfocitelor T și formarea anticorpilor.
2. Diferite medicamente care au efect toxic asupra sistemului limfoid și, prin urmare, blochează formarea de anticorpi și limfocite T, în special azatioprina.
3. Ciclosporina și tacrolimus, care inhibă formarea de limfocite T helper și, prin urmare, sunt eficace în mod special prin blocarea reacției de respingere prin

limfocite T. Acești agenți s-au dovedit a fi valoroși deoarece nu inhibă alte componente ale sistemului imun.

4. Tratamentul cu anticorpi imunosupresori, care includ anticorpi specifici anti-limfocitari sau anticorpi împotriva receptorului pentru IL-2.

Utilizarea acestor agenți afectează sistemul imun și lasă adesea persoana neprotejată împotriva bolilor infecțioase; prin urmare, infecțiile bacteriene și virale devin uneori agresive. În plus, incidența cancerului este de câteva ori mai mare la o persoană cu imunosupresie, probabil din cauză că sistemul imun este important în distrugerea precoce a multor celule maligne înainte ca acestea să înceapă să prolifereze.

Transplantul de țesuturi vii la ființa umană a avut un succes important, în special datorită apariției medicamentelor care inhibă răspunsul sistemului imun. Introducerea agenților imunosupresori mai buni a determinat creșterea frecvenței transplantelor reușite. Abordarea actuală a tratamentului imunosupresor încearcă să echilibreze frecvența acceptabilă a respingerii cu efecte adverse moderate ale medicamentelor imunosupresoare.

Bibliografie

Alpdogan O: Advances in immune regulation in transplantation. Discov Med 15:150, 2013.

An X, Mohandas N: Disorders of red cell membrane. Br J Haematol 141:367, 2008.

Burton NM, Anstee DJ: Structure, function and significance of Rh proteins in red cells. Curr Opin Hematol 15:625, 2008.

Dalloul A: B-cell-mediated strategies to fight chronic allograft rejection. Front Immunol 4:444, 2013.

Gonzalez-Rey E, Chorny A, Delgado M: Regulation of immune tolerance by anti-inflammatory neuropeptides. Nat Rev Immunol 7:52, 2007.

Nouël A, Simon Q, Jamin C, et al: Regulatory B cells: an exciting target for future therapeutics in transplantation. Front Immunol 5:11, 2014.

Olsson ML, Clausen H: Modifying the red cell surface: towards an ABO-universal blood supply. Br J Haematol 140:3, 2008.

Poluektov YO, Kim A, Sadegh-Nasseri S: HLA-DO and its role in MHC class II antigen presentation. Front Immunol 4:260, 2013.

Safinia N, Leech J, Hernandez-Fuentes M, et al: Promoting transplantation tolerance; adoptive regulatory T cell therapy. Clin Exp Immunol 172:158, 2013.

Shimizu K, Mitchell RN: The role of chemokines in transplant graft arterial disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol 28:1937, 2008.

Singer BD, King LS, D'Alessio FR: Regulatory T cells as immunotherapy. Front Immunol 5:46, 2014.

Watchko JF, Tiribelli C: Bilirubin-induced neurologic damage—mechanisms and management approaches. N Engl J Med 369: 2021, 2013.

Westhoff CM: The structure and function of the Rh antigen complex. Semin Hematol 44:42, 2007.

Yazer MH, Hosseini-Maaf B, Olsson ML: Blood grouping discrepancies between ABO genotype and phenotype caused by O alleles. Curr Opin Hematol 15:618, 2008.



Hemostaza și coagularea sângelui

ETAPELE HEMOSTAZEI

Termenul *hemostază* înseamnă împiedicarea pierderii de sânge. Când un vas este lezat sau rupt, se produce hemostază prin mai multe mecanisme: (1) vasoconstricție, (2) formarea unui dop plachetar, (3) formarea unui cheag sangvin ca rezultat al coagulării sângelui și (4) dezvoltarea în cele din urmă a unui țesut fibros în interiorul cheagului sangvin, pentru a închide permanent orificiul creat în peretele vasului.

VASOCONSTRICȚIA

Imediat după secționarea sau ruperea unui vas de sânge, traumatismul propriu-zis determină contracția fibrelor musculare netede din perete; astfel, se reduce instantaneu fluxul de sânge în vasul lezat. Contracția este produsă de (1) spasmul muscular local, (2) factori paracrini locali eliberați din țesuturile traumatizate și trombocitele sangvine și (3) reflexe nervoase. Aceste reflexe nervoase sunt inițiate de impulsurile nervoase generate de durere sau de alte impulsuri senzoriale cu origine în vasul lezat sau în țesuturile de vecinătate. Totuși, un grad mai mare de vasoconstricție rezultă probabil din *contracția musculară* locală a vasului sangvin, inițiată de leziunea directă a peretelui vascular. Pentru vasele mai mici, trombocitele au un rol important în vasoconstricție prin eliberarea de *tromboxan* A_2, o substanță vasoconstrictoare.

Spasmul vascular este direct proporțional cu leziunea sau trauma vasculară. Spasmul poate dura mai multe minute sau chiar ore, timp în care poate avea loc agregarea plachetară și coagularea sângelui.

FORMAREA DOPULUI PLACHETAR

Dacă leziunea vasului sangvin este foarte mică – de fapt, în organism apar în fiecare zi mici leziuni vasculare – ea este închisă etanș printr-un *dop plachetar* și nu printr-un cheag. Pentru a înțelege acest proces, este important să discutăm inițial despre funcțiile trombocitelor (plachetele sangvine).

Caracteristicile fizice și chimice ale trombocitelor

Trombocitele (numite și *plachete sangvine*) au formă de discuri foarte mici, cu diametrul cuprins între 1 și 4 microni. Se formează în măduva osoasă din *megacariocite*, care sunt celule hematopoietice medulare de talie foarte mare; megacariocitele se fragmentează în plachete minuscule fie în măduva osoasă fie imediat după ce pătrund în sânge, în special când sunt deformate la trecerea prin capilarele înguste. Concentrația normală a trombocitelor în sânge este cuprinsă între 150.000 și 300.000 per microlitru.

Trombocitele au multe dintre caracteristicile funcționale ale celulelor, chiar dacă nu au nuclei și nu se pot înmulți. În citoplasma lor se află (1) *molecule de actină* și *miozină*, care sunt proteine contractile similare celor care se găsesc în celulele musculare, precum și o altă proteină contractilă, *trombostenina*, care determină contracția plachetelor; (2) resturi de *reticul endoplasmic* și *complex Golgi* care sintetizează diferite enzime și depozitează cantități mari de ioni de calciu; (3) mitocondrii și sisteme enzimatice capabile să formeze *adenozin trifosfat* (ATP) și *adenozin difosfat* (ADP); (4) sisteme enzimatice implicate în sinteza de *prostaglandine*, care sunt hormoni locali ce determină multe reacții vasculare și alte reacții tisulare locale; (5) o proteină importantă numită *factorul de stabilizare a fibrinei*, discutată ulterior, în legătură cu coagularea sângelui; și (6) un *factor de creștere* care determină multiplicarea și creșterea celulelor endoteliale vasculare, ale celulelor musculare netede vasculare și ale fibroblaștilor, determinând astfel creștere celulară ce ajută în final la repararea pereților vasculari lezați.

Pe suprafața membranei celulare a trombocitelor există un înveliș de *glicoproteine* care împiedică aderența la endoteliul normal însă determină aderența la arii *lezate* ale peretelui vascular, în special la celulele endoteliale lezate și la colagenul expus din profunzimea peretelui vascular. În plus, membrana plachetelor conține cantități mari de *fosfolipide* care activează mai multe etape din procesul de coagulare a sângelui, așa cum va fi discutat mai jos.

Prin urmare, trombocitele sunt structuri active. Au o timp de înjumătățire în circulație de 8-12 zile, astfel încât în câteva săptămâni procesele lor funcționale se epuizează; atunci sunt eliminate din circulație în special de sistemul macrofagelor tisulare. Peste o jumătate din trombocite sunt îndepărtate de macrofagele din splină, unde sângele traversează o rețea de trabecule înguste.

Mecanismul de formare a dopului plachetar

Repararea de către trombocite a breșelor vasculare se bazează pe câteva funcții importante ale acestora. Când plachetele vin în contact cu suprafața vasculară lezată, în special cu fibrele de colagen din peretele vascular, își schimbă rapid și semnificativ propriile caracteristici. Încep să își mărească dimensiunile; capătă forme neregulate cu numeroase pseudopode care proemină de pe suprafața lor; proteinele lor contractile se contractă puternic și determină eliberarea de granule care conțin mai mulți factori activi; trombocitele devin aderente și se atașează la colagenul tisular și la o proteină numită *factorul von Willebrand* care extravazează din plasmă în țesutul lezat; secretă cantități mari de ADP; enzimele lor formează *tromboxan* A_2. ADP-ul și tromboxanul A_2 acționează asupra trombocitlor din vecinătate, activându-le și făcându-le să adere de trombocitele activate inițial.

Prin urmare, la locul unei leziuni vasculare, peretele lezat activează succesiv tot mai multe trombocite care atrag și mai multe trombocite, formându-se astfel un *dop plachetar*. Acest dop este lax la început, dar de obicei oprește cu succes pierderea de sânge, dacă leziunea vasculară este mică. Apoi, în cursul procesului de coagulare, se formează *rețeaua de fibrină*. Filamentele rețelei de fibrină se atașează strâns de trombocite formând un dop rezistent.

Importanța mecanismului plachetar pentru închiderea leziunilor vasculare. Formarea dopului plachetar este extrem de importantă pentru închiderea leziunilor foarte mici din vasele de calibru mic, leziuni care apar de mii de ori în fiecare zi. Într-adevăr, numeroase leziuni minore apărute chiar în celulele endoteliale sunt adesea închise de trombocite care fuzionează cu celulele endoteliale, formând o membrană suplimentară pentru acestea. Persoanele cu număr mic de trombocite dezvoltă în fiecare zi mii de zone hemoragice minore în țesutul subcutanat și în țesuturile interne, dar acest fenomen nu este întâlnit și la persoane cu număr normal de trombocite.

COAGULAREA SÂNGELUI ÎN VASUL LEZAT

Al treilea mecanism de hemostază este formarea cheagului sangvin. Cheagul începe să se dezvolte la 15-20 de secunde de la un traumatism sever al peretelui vascular și la 1-2 minute de la un traumatism minor. Substanțele activatoare din peretele vascular lezat, din trombocite și din proteinele sangvine care aderă la peretele vascular traumatizat inițiază procesul de coagulare. Etapele fizice ale acestui proces sunt prezentate în **Figura 37-1**, iar **Tabelul 37-1** prezintă cei mai importanți factori ai coagulării.

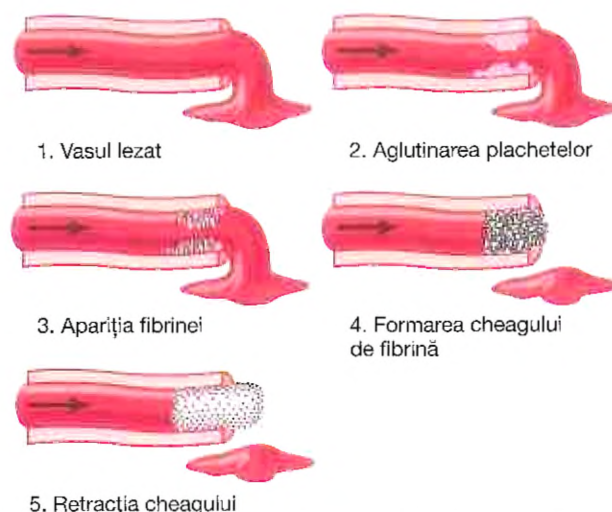


Figura 37-1. Procesul de coagulare într-un vas de sânge lezat. *(Reprodus cu modificări după Seegers WH: Hemostatic Agents, 1948. Prin amabilitatea lui Charles C. Thomas, Springfield, Ill.)*

Tabelul 37-1 Factorii de coagulare din sânge și sinonimele acestora

Factor de coagulare	Sinonime
Fibrinogen	Factor I
Protrombină	Factor II
Factor tisular	Factor III; tromboplastină tisulară
Calciu	Factor IV
Factor V	Proaccelerină; factorul labil; globulină Ac (Ac-G)
Factor VII	Acceleratorul conversiei protrombinei serice (SPCA); proconvertina; factor stabil
Factor VIII	Factorul antihemofilic (AHF), globulina anti-hemofilică (AHG); factorul antihemofilic A
Factor IX	Tromboplastina plasmatică (PTC); factorul Christmas; factorul antihemofilic B
Factor X	Factorul Stuart; factorul Stuart-Prower
Factor XI	Precursorul plasmatic al tromboplastinei (PTA); factorul antihemofilic C
Factor XII	Factorul Hageman
Factor XIII	Factorul stabilizator al fibrinei
Prekalikreină	Factorul Fletcher
Kininogen cu greutate moleculară mare	Factorul Fitzgerald; HMWK (high-molecular-weight kininogen)
Trombocite	

În 3-6 minute de la lezarea vasului, întreaga breșă sau capătul rupt se umple cu un cheag, dacă leziunea nu este prea întinsă. După 20-60 de minute, cheagul se retractă, ceea ce închide suplimentar breșa. Trombocitele joacă un rol important în această retracție a cheagului, așa cum va discutat mai jos.

ORGANIZAREA FIBROASĂ SAU DEZINTEGRAREA CHEAGULUI SANGVIN

După formarea cheagului, acesta poate urma una din două căi: (1) poate fi invadat de *fibroblaști*, care îl transformă ulterior integral în țesut conjunctiv, sau (2) se poate dezintegra. Evoluția obișnuită a unui cheag care se formează într-o mică breșă a peretelui vascular este invadarea sa de către fibroblaști, care începe la câteva ore după formarea cheagului (este stimulată cel puțin parțial de *factorul de creștere* secretat de trombocite). Acest proces continuă până la completa organizare a cheagului sub forma unui țesut fibros în 1-2 săptămâni.

În schimb, când în țesut s-a scurs o cantitate mare de sânge, apărând cheaguri tisulare care nu sunt necesare, se activează de obicei substanțe speciale prezente chiar în cheag. Acestea au rol de enzime, dizolvând cheagul, așa cum va fi discutat mai jos în acest capitol.

MECANISMUL COAGULĂRII SÂNGELUI

MECANISMUL GENERAL

Peste 50 de substanțe importante care determină sau influențează coagularea sângelui au fost găsite în sânge și în țesuturi – unele favorizează coagularea și sunt numite *procoagulante*, iar altele inhibă coagularea și sunt numite *anticoagulante*. Coagularea depinde de raportul dintre aceste două grupuri de substanțe. În fluxul sangvin, în mod normal predomină anticoagulantele, astfel încât sângele să nu se coaguleze în timp ce circulă prin vasele sanguine. Totuși, când un vas este lezat, procoagulantele din zona de leziune tisulară devin „activate" și depășesc acțiunea anticoagulantelor, dezvoltându-se cheagul.

Coagularea se desfășoară în trei etape:

1. Ca răspuns la ruptura unui vas sau în diverse afecțiuni sangvine, în sânge se declanșează o cascadă complexă de reacții chimice care implică peste doisprezece factori sangvini de coagulare. Rezultatul net este formarea unui complex de substanțe activate numite global *activatorul protrombinei*.
2. Activatorul protrombinei catalizează conversia *protrombinei* în *trombină*.
3. Trombina acționează ca o enzimă ce tranaformă *fibrinogenul* în *fibre de fibrină* care alcătuiesc o rețea în ochiurile căreia se prind trombocite, celule sangvine și plasmă, formându-se cheagul.

Vom discuta inițial mecanismul prin care se formează cheagul, începând cu conversia protrombinei în trombină și

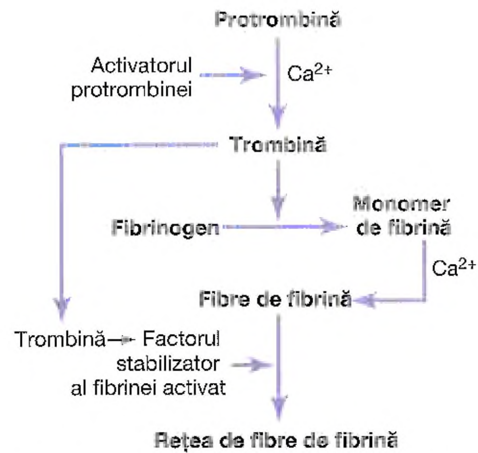


Figura 37-2. Prezentarea schematică a conversiei protrombinei în trombină și polimerizarea fibrinogenului pentru a forma fibre de fibrină.

apoi vom reveni la stadiile inițiale ale procesului de coagulare, în care se formează activatorul protrombinei.

CONVERSIA PROTROMBINEI ÎN TROMBINĂ

În primul rând, activatorul protrombinei este format ca rezultat al rupturii unui vas de sânge sau ca rezultat al modificărilor anumitor componente ale sângelui. În al doilea rând, activatorul protrombinei, în prezența unei cantități suficiente de calciu ionic (Ca^{2+}) determină conversia protrombinei în trombină (**Figura 37-2**). În al treilea rând, trombina determină polimerizarea moleculelor de fibrinogen în fibrile de fibrină în 10-15 secunde. Astfel, factorul care limitează coagularea sângelui este de obicei formarea activatorului protrombinei și nu reacțiile ulterioare acestui moment, deoarece aceste etape finale se desfășoară rapid.

Trombocitele joacă un rol important în conversia protrombinei în trombină, deoarece mare parte din protrombină se atașează inițial de receptorii pentru protrombină ai trombocitlor fixate deja la țesutul lezat.

Protrombina și trombina. Protrombina este o proteină plasmatică, o alfa2-globulină cu greutatea moleculară de 68.700. Este prezentă în plasma normală într-o concentrație de aproximativ 15 mg/dl. Este o proteină instabilă care se poate scinda cu ușurință în componente mai mici, una dintre ele fiind *trombina*, care are o greutate moleculară de 33.700, aproape exact o jumătate din cea a protrombinei.

Protrombina este formată continuu în ficat și este folosită permanent în organism pentru coagulare. Dacă ficatul nu poate produce protrombină, în aproximativ o zi concentrația plasmatică a protrombinei scade la un nivel prea redus pentru a asigura o coagulare normală.

Vitamina K este necesară ficatului pentru activarea normală a protrombinei, alături de alți câțiva factori de coagulare. Prin urmare, lipsa vitaminei K sau prezența unei boli hepatice care împiedică formarea normală a protrombinei

pot duce la o scădere a protrombinei la un nivel atât de scăzut încât apare tendința la sângerare.

CONVERSIA FIBRINOGENULUI ÎN FIBRINĂ – FORMAREA CHEAGULUI

Fibrinogenul hepatic este esențial pentru formarea cheagului. Fibrinogenul este o proteină cu greutate moleculară mare (GM = 340.000) care se găsește în plasmă în cantități de 100-700 mg/dl. Fibrinogenul se sintetizează în ficat, iar bolile hepatice pot reduce concentrația fibrinogenului circulant, ca și pe cea a protrombinei.

Din cauza dimensiunilor mari ale moleculei sale, în m od normal doar cantități mici de fibrinogen trec din vasele de sânge în lichidele interstițiale, și deoarece fibrinogenul este unul din factorii esențiali ai procesului de coagulare, lichidul interstițial nu coagulează. Totuși, când permeabilitatea capilarelor este crescută în mod patologic, fibrinogenul trece în lichidele tisulare în cantități suficiente pentru a permite coagularea acestor lichide, în același mod în care coagulează plasma și sângele.

Acțiunea trombinei asupra fibrinogenului pentru a forma fibrină. Trombina este o *enzimă* proteică, prevăzută cu capacitate proteolitică redusă. Acționează asupra fibrinogenului pentru a îndepărta patru peptide cu greutate moleculară mică din fiecare moleculă de fibrinogen, formând o moleculă de *monomer de fibrină* care are capacitatea automată de a polimeriza cu alte molecule de monomeri de fibrină, formând fibre de fibrină. Astfel, multe molecule de monomeri de fibrină polimerizează în câteva secunde formând *fibre lungi de fibrină* care alcătuiesc *rețeaua* cheagului sangvin.

În stadiile precoce ale polimerizării, monomerii de fibrină sunt legați prin legături slabe de hidrogen, non-covalente, iar fibrele nou formate nu sunt prinse în rețea; de aceea, cheagul format are rezistență redusă și poate fi dezintegrat cu ușurință. Însă în următoarele câteva minute se produce un alt proces care întărește puternic rețeaua de fibrină. Acest proces implică o substanță numită *factorul stabilizator al fibrinei* care este prezent în cantități mici în globulinele plasmatice normale, dar este eliberat și de trombocitele înglobate în cheag. Înainte ca factorul stabilizator al fibrinei să fie funcțional, el trebuie activat. Trombina, care determină formarea fibrinei, activează și factorul stabilizator al fibrinei. Această substanță activată acționează ulterior ca o enzimă care determină stabilirea unor *legături covalente* între tot mai multe molecule de monomeri de fibrină, ca și multiple legături încrucișate între fibrele de fibrină adiacente, crescând astfel extrem de mult rezistența tridimensională a rețelei de fibrină.

Cheagul sangvin. Cheagul este alcătuit dintr-o rețea de fibre de fibrină dispuse în toate direcțiile, în ochiurile căreia se găsesc celule sangvine, plachete și plasmă. Fibrele de fibrină aderă la suprafața lezată a vaselor de sânge; ca urmare, cheagul devine aderent la orice fisură vasculară și împiedică astfel pierderi suplimentare de sânge.

Retracția cheagului și eliminarea serului. În câteva minute de la formarea cheagului, acesta începe să se retracte și elimină de obicei majoritatea lichidului conținut în 20-60 de minute. Lichidul eliminat se numește *ser* deoarece nu mai conține aproape deloc fibrinogen și alți factori de coagulare, fiind astfel diferit de plasmă. Serul nu se poate coagula din cauza lipsei acestor factori.

Trombocitele sunt necesare pentru retracția cheagului. Prin urmare, insuficienta retracție a cheagului este un indiciu al numărului redus de plachete circulante. Imagini de microscopie electronică ale trombocitelor din cheag arată că acestea se atașează de fibrele de fibrină legându-le între ele. În plus, trombocitele din cheag continuă să elibereze substanțe procoagulante, una dintre cele mai importante fiind *factorul stabilizator al fibrinei*, care determină formarea mai multor legături încrucișate între fibrele de fibrină. Plachetele contribuie direct la contracția cheagului prin activarea proteinelor contractile plachetare - trombostenina, actina și miozina - determinând contracția puternică a prelungirilor pachetare atașate de fibrină. Această acțiune facilitează și comprimarea rețelei de reticulină pentru a forma o masă mai mică. Contracția este activată și accelerată de trombină, precum și de ionii de calciu eliberați din depozitele de calciu din mitocondrii, din reticulul endoplasmic și din aparatul Golgi plachetar.

Odată cu retracția cheagului, marginile rupturii vasculare se apropie, contribuind astfel la hemostază.

REGLAREA PRIN FEEDBACK POZITIV A FORMĂRII CHEAGULUI

Odată ce cheagul de sânge a început să se formeze, el se extinde în mod normal în câteva minute în sângele din vecinătate – astfel, cheagul inițiază el însuți un mecanism de reglare prin feedback pozitiv ce favorizează coagularea. Una dintre cele mai importante cauze ale acestei stimulări a coagulării este faptul că activitatea proteolitică a trombinei îi permite acesteia să acționeze asupra multor altor factori de coagulare. De exemplu, trombina are un efect proteolitic direct asupra protrombinei, pe care o transformă în trombină, și acționează asupra unora dintre factorii de coagulare responsabili de formarea activatorului protrombinei. (Aceste efecte, discutate în paragrafele următoare, includ potențarea acțiunii factorilor VIII, IX, X, XI și XII și agregarea plachetelor.) Odată cu formarea unei cantități critice de trombină, se produce un cerc vicios pozitiv care determină amplificarea coagulării și formarea unei cantități tot mai mari de trombină; astfel cheagul continuă să crească până la oprirea sângerării.

INIȚIEREA COAGULĂRII: FORMAREA ACTIVATORULUI PROTROMBINEI

După ce a fost discutat procesul de coagulare, revenim la mecanismele mai complexe care inițiază coagularea. Aceste mecanisme sunt declanșate de (1) traumatismul peretelui vascular și al țesuturilor adiacente, (2) traumatismul sangvin,

sau (3) contactul sângelui cu celulele endoteliale lezate sau cu colagenul și alte elemente tisulare din afara vasului de sânge. În fiecare dintre aceste situații se formează *activatorul protrombinei* care determină conversia protrombinei în trombină și etapele ulterioare ale coagulării.

Se consideră că activatorul protrombinei se formează pe două căi care interacționează constant între ele: (1) *calea extrinsecă* ce începe cu traumatismul peretelui vascular și al țesuturilor de vecinătate și (2) *calea intrinsecă* ce este inițiată chiar în sânge.

În ambele cazuri, o serie de proteine plasmatice diferite numite *factori de coagulare* joacă un rol important. Majoritatea acestor proteine sunt forme *inactive* ale enzimelor proteolitice. Când sunt activate, acțiunile lor enzimatice determină reacții succesive, în cascadă, ale coagulării.

Majoritatea factorilor de coagulare, enumerați în **Tabelul 37-1**, sunt notați cu cifre romane. Pentru a indica forma activată a unui factor, se adaugă litera „a" după cifra romană, de exemplu, factorul VIIIa desemnează starea activată a factorului VIII.

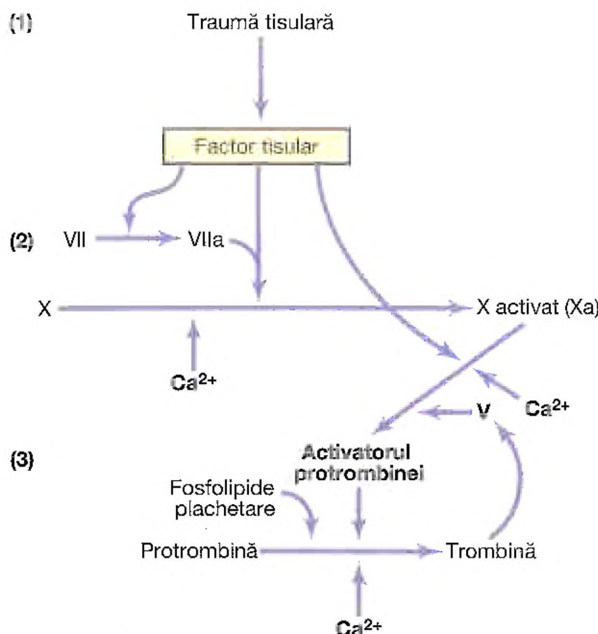


Figura 37-3. Calea extrinsecă de inițiere a coagulării sângelui.

Calea extrinsecă de inițiere a coagulării

Calea intrinsecă pentru inițierea formării activatorului protrombinei este declanșată de traumatismul peretelui vascular sau al țesuturilor extravasculare care vin în contact cu sângele. Această situație determină următoare modificări, prezentate în **Figura 37-3**:

1. *Eliberarea factorului tisular.* Țesutul lezat eliberează un complex alcătuit din câteva componente, numit *factor tisular* sau *tromboplastină tisulară.* Acest factor este alcătuit în special din *fosfolipide* membranare plus un *complex de lipoproteine,* care funcționează în principal ca *enzimă proteolitică.*

2. *Activarea factorului X – rolul factorului VII și al factorului tisular.* Complexul lipoproteic al factorului tisular formează apoi un complex cu factorul VII al coagulării și, în prezența ionilor de calciu, acționează enzimatic asupra factorului X formând *factorul X activat (Xa).*

3. *Efectul factorului Xa în formarea activatorului protrombinei – rolul factorului V.* Factorul X activat se combină imediat cu fosfolipidele tisulare din factorul tisular sau cu alte fosfolipide eliberate de plachete, precum și cu factorul V, pentru a forma un complex numit *activatorul protrombinei.* În câteva secunde, în prezența Ca^{2+}, protrombina este lizată pentru a forma trombină și procesul de coagulare continuă așa cum a fost deja explicat. La început, factorul V din complexul activator al protrombinei este inactiv, dar după ce începe coagulare și începe să se formeze trombina, acțiunea proteolitică a trombinei activează factorul V. Această activare devine apoi un accelerator suplimentar puternic al activării protrombinei. Astfel, în complexul activator al protrombinei final, factorul X activat este proteaza care scindează protrombina în trombină; factorul V activat accelerează puternic această activitate proteazică, iar fosfolipidele plachetare determină o amplificare suplimentară a procesului. Se remarcă în special efectul de *feedback pozitiv* al trombinei, care acționează prin intermediul factorului V pentru a accelera întregul proces.

Calea intrinsecă de inițiere a coagulării

Al doilea mecanism de inițiere a formării activatorului protrombinei și, astfel, de inițiere a coagulării, *începe cu traumatismul sangvin sau expunerea sângelui la colagenul* din peretele vascular lezat. Procesul continuă apoi cu o serie de reacții în cascadă prezentate în **Figura 37-4**.

1. *Traumatismul sangvin determină (1) activarea factorului XII și (2) eliberarea de fosfolipide plachetare.* Traumatismul sangvin sau expunerea sângelui la colagenul din peretele vascular modifică doi factori importanți ai coagulării din sânge: factorul XII și plachetele. Când factorul XII este modificat, de exemplu prin contactul cu colagenul sau cu o suprafață care se poate umezi cum este sticla, el capătă o nouă configurație moleculară care îl transformă într-o enzimă proteolitică numită "factorul XII activat". În același timp, traumatismul sangvin lezează și trombocitele din cauza aderenței la colagen sau la suprafața respectivă (sau prin alt tip de leziune), eliberând astfel fosfolipide plachetare care conțin o lipoproteină numită *factorul plachetar 3,* implicat și el în reacțiile ulterioare de coagulare.
2. *Activarea factorului XI.* Factorul XII activat are efect enzimatic asupra factorului XI pe care îl activează, aceasta fiind a doua etapă din calea intrinsecă. Această reacție necesită și *kininogen cu greutate moleculară mare (HMWK)* și este accelerată de prekalicreină.

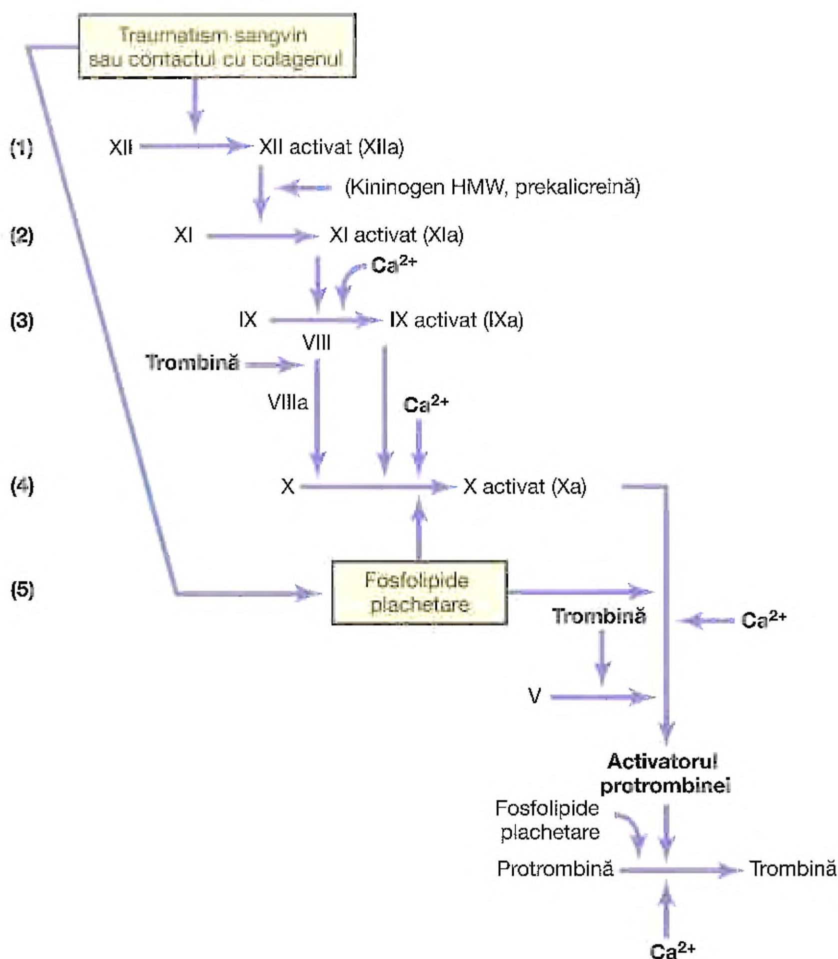


Figura 37-4. Calea intrinsecă de inițiere a coagulării sângelui.

3. *Activarea factorului IX de către factorul XI activat.* Factorul XI activat acționează enzimatic asupra factorului IX pe care îl activează.
4. *Activarea factorului X – rolul factorului VIII.* Factorul IX activat, acționând alături de fosfolipidele plachetare și de factorul III eliberat de trombocitele lezate, activează factorul X. Atunci când nivelul factorului VIII sau al trombocitelor este scăzut, acest pas este afectat. Factorul VIII este componenta care lipsește la persoanele cu *hemofilie*, motiv pentru care este numit factorul *antihemofilic*. Trombocitele lipesc în boala hemoragică numită *trombocitopenie*.
5. *Acțiunea factorului X activat pentru formarea activatorului protrombinei – rolul factorului V.* Această ultimă etapă a căii intrinseci este similară cu ultima etapă din calea extrinsecă. Adică, factorul X activat se combină cu factorul V și fosfolipidele plachetare sau tisulare pentru a forma un complex numit *activatorul protrombinei*. Acesta, la rândul său, inițiază în câteva secunde scindarea protrombinei cu formarea trombinei, declanșând etapa finală a coagulării, așa cum a fost descris mai sus.

Rolul ionilor de calciu în căile intrinsecă și extrinsecă

Cu excepția primelor două etape ale căii intrinseci, ionii de calciu sunt necesari pentru inițierea sau accelerarea tuturor proceselor de coagulare. De aceea, în absența ionilor de calciu, coagularea nu se produce pe niciuna dintre căi.

În organism, concentrația ionilor de calciu scade adesea suficient de mult pentru a afecta cinetica coagulării. Ca urmare, când unei persoane i se recoltează o probă de sânge, coagularea acestuia poate fi prevenită prin reducerea concentrației ionilor de calciu sub nivelul necesar coagulării, fie prin deionizarea calciului cu ajutorul reacției sale cu substanțe cum ar fi *ionul citrat*, fie prin precipitarea calciului cu substanțe precum *ionul oxalat*.

Interacțiunea între căile intrinsecă și extrinsecă – inițierea coagulării sangvine

Din schema căilor intrinsecă și extrinsecă rezultă clar faptul că după leziunea vasului de sânge, coagularea se declanșează simultan pe ambele căi. Factorii tisulari inițiază calea

extrinsecă, în timp ce contactul factorului XII și al plachetelor cu colagenul peretelui vascular inițiază calea intrinsecă.

O diferență deosebit de importantă între căile intrinsecă și extrinsecă este posibilul caracter exploziv al *căii extrinseci*; odată inițiată, viteza de desfășurare a reacției până la formarea cheagului este limitată doar de cantitatea de factor tisular eliberat din țesuturile lezate și de cantitățile de factori X, VII și V din sânge. În traumatismele tisulare severe, coagularea se poate produce în 15 secunde. Calea intrinsecă este mult mai lentă, necesitând de obicei 1-6 minute până la formarea cheagului.

Anticoagulantele intravasculare previn coagularea sângelui în sistemul vascular normal

Factorii endoteliali. Probabil cei mai importanți factori care previn coagularea în sistemul vascular normal sunt (1) caracterul *neted* al suprafeței celulelor endoteliale, care previne activarea prin contact a sistemului intrinsec de coagulare; (2) un strat de *glicocalix* pe suprafața endoteliului (glicocalixul este un mucopolizaharid absorbit pe suprafața celulelor endoteliale) care respinge factorii de coagulare și plachetele, împiedicând astfel activarea coagulării; și (3) o proteină legată de membrana endotelială, *trombomodulina*, care leagă trombina. Legarea trombinei la trombomodulină nu numai că încetinește coagularea prin îndepărtarea trombinei, dar complexul trombomodulină-trombină activează și o proteină plasmatică, *proteina C*, care acționează ca un anticoagulant prin *inactivarea* factorilor V și VIII activați.

Când se produce o leziune endotelială, se pierd netezimea endoteliului și stratul de glicocalix–trombomodulină, ceea ce activează atât factorul XII cât și trombocitele, declanșând calea intrinsecă a coagulării. Dacă factorul XII și trombocitele vin în contact cu colagenul subendotelial, activarea este și mai puternică.

Acțiunea antitrombinică a fibrinei și a antitrombinei III. Cele mai importante substanțe *anticoagulante* din sânge sunt cele care înlătură trombina. Cele mai puternice sunt (1) *fibrele de fibrină* care se formează în timpul coagulării și (2) o alfa-globulină numită *antitrombina III* sau *cofactorul antitrombină-heparină.*

În timpul formării cheagului sangvin, 85-90% din trombina formată din protrombină este adsorbită de fibrele de fibrină, pe măsura ce acestea se formează. Această adsorbție ajută la împiedicarea răspândirii trombinei în circulație și, astfel, previne creșterea excesivă a cheagului.

Trombina care nu este absorbită de fibrele de fibrină se combină imediat cu antitrombina III, care blochează ulterior efectul trombinei asupra fibrinogenului și inactivează și trombina în următoarele 12-20 de minute.

Heparina. Heparina este un alt anticoagulant puternic, dar deoarece concentrația ei în sânge este în mod normal redusă, are efecte anticoagulante semnificative doar în anumite condiții fiziologice speciale. Totuși, heparina este larg folosită în practica medicală, în concentrații mult mai mari, ca agent farmacologic de prevenire a coagulării intravasculare.

Molecula de heparină este un polizaharid cu sarcină electrică negativă mare. Singură, are proprietăți anticoagulante mici sau absente, dar în asociere cu antitrombina III, crește de sute sau mii de ori eficiența antitrombinei III de înlăturare a trombinei, acționând astfel ca un anticoagulant. De aceea, în prezența unui exces de heparină, înlăturarea trombinei libere din sângele circulant de către antitrombina III este aproape instantanee.

Complexul dintre heparină și antitrombina III înlătură și alți factori activați ai coagulării pe lângă trombină, respectiv factorii XII, XI, X și IX activați, îmbunătățind suplimentar eficiența anticoagulării.

Heparina este produsă de mai multe celule diferite, dar cele mai mari cantități sunt eliberate de *mastocitele* bazofile localizate în țesutul conjunctiv pericapilar. Aceste celule secretă continuu mici cantități de heparină care pătrund în sistemul circulator. *Bazofilele* circulante, care funcțional sunt aproape identice cu mastocitele, eliberează mici cantități de heparină în plasmă.

Mastocitele sunt numeroase în țesutul care înconjoară capilarele pulmonare și, într-o măsură mai mică, în cel din jurul capilarelor hepatice. Este ușor de înțeles de ce în aceste zone pot fi necesare cantități mari de heparină, deoarece în capilarele pulmonare și hepatice ajung mulți emboli formați în venele cu circulație lentă; o cantitate suficientă de heparină împiedică dezvoltarea ulterioară a acestora.

PLASMINA DETERMINĂ LIZA CHEAGURILOR SANGVINE

Proteinele plasmatice conțin o euglobulină numită *plasminogen* (sau *profibrinolizină*) care, atunci când este activată, se transformă în *plasmină* (sau *fibrinolizină*). Plasmina este o enzimă proteolitică asemănătoare tripsinei, care este cea mai importantă enzimă digestivă proteolitică secretată de pancreas. Plasmina digeră fibrele de fibrină și alte substanțe proteice procoagulante, cum ar fi fibrinogenul, factorul V, factorul VIII, protrombina și factorul XII. De aceea, fibrina formată poate determina liza cheagului prin distrugerea multor factori de coagulare, determinând astfel uneori chiar hipocoagulabilitate sangvină.

Activarea plasminogenului cu formarea plasminei, urmată de liza cheagului. Prin formarea unui cheag, o cantitate mare de plasminogen este înglobată în cheag, alături de alte proteine plasmatice. Acesta nu se va transforma în plasmină și nu va determina liza cheagului dacă nu este activat. Țesuturile lezate și endoteliul vascular eliberează foarte lent un activator puternic numit *activatorul tisular al plasminogenului* (t-PA); câteva zile mai târziu, după ce cheagul a oprit sângerarea, t-PA convertește plasminogenul la plasmină, care înlătură restul cheagului inutil. De fapt, prin acest mecanism sunt repermeabilizate multe vase de sânge

mici prin care fluxul sangvin fusese blocat de cheaguri. Astfel, o funcție deosebit de importantă a sistemului plasminei este îndepărtarea cheagurilor mici din milioane de vase periferice de calibru redus care ar deveni obstruate dacă nu ar exista o cale de a le elibera.

AFECȚIUNI CARE DETERMINĂ SÂNGERARE EXCESIVĂ LA OM

Sângerarea excesivă poate apărea prin deficitul unuia dintre factorii de coagulare. Există trei tipuri speciale de diateze hemoragice care au fost studiate pe larg și sunt prezentate aici: sângerările determinate de (1) deficitul de vitamina K, (2) hemofilie și (3) trombocitopenie (deficitul de plachete).

SCĂDEREA SINTEZEI DE PROTROMBINĂ, FACTOR VII, IX ȘI X DETERMINATĂ DE DEFICITUL DE VITAMINA K

Cu câteva excepții, aproape toți factorii de coagulare sunt sintetizați de ficat. De aceea, bolile hepatice, cum ar fi *hepatita, ciroza* și *atrofia acută galbenă* (i.e. degenerescența hepatică determinată de toxine, infecții sau alți agenți) poate afecta uneori sistemul de coagulare atât de mult încât pacientul dezvoltă o predispoziție severă la sângerare.

Altă cauză de inhibiție a formării factorilor de coagulare este deficitul de vitamina K. Vitamina K este un factor esențial necesar unei carboxilaze hepatice care adaugă un grup carboxil resturilor de acid glutamic din molecula a cinci factori importanți de coagulare: *protrombina, factorul VII, factorul IX, factorul X* și *proteina C*. Prin adăugarea grupării carboxil la resturile de acid glutamic din molecula factorilor imaturi de coagulare, vitamina K este oxidată și devine inactivă. O altă enzimă, *subunitatea 1 a epoxid-reductazei vitaminei K (VKOR c1)*, reduce vitamina K la forma sa activă.

În absența vitaminei K active, insuficiența consecutivă a acestor factori de coagulare în sânge poate duce la o tendință severă la hemoragii.

Vitamina K este sintetizată continuu în tractul intestinal de către bacterii, astfel încât la persoane sănătoase, absența vitaminei K din dietă determină rareori un deficit al acestei vitamine (cu excepția nou-născuților înainte de formarea florei bacteriene intestinale). Însă, la persoanele cu boli intestinale apare adesea deficitul de vitamina K drept rezultat al malabsorbției grăsimilor din tractul gastrointestinal, deoarece vitamina K este liposolubilă și de obicei se absoarbe în sânge odată cu lipidele.

Una dintre cele mai frecvente cauze de deficit de vitamina K este secreția insuficientă de bilă în tractul digestiv (care apare fie ca rezultat al obstrucției ductelor biliare, fie care rezultat al unei boli hepatice). Lipsa bilei împiedică digestia adecvată a grăsimilor și absorbția lor, implicit și absorbția vitaminei K. Astfel, bolile hepatice determină adesea scăderea producției de protrombină și alți factori de coagulare, atât din cauza absorbției scăzute a vitaminei K cât și din cauza leziunilor hepatice. Ca urmare, înaintea unei intervenții chirurgicale se administrează vitamina K pe cale injectabilă tuturor pacienților cu boli hepatice sau cu obstrucție de ducte biliare. De obicei, dacă unui pacient cu deficit i se administrează vitamina K cu 4-8 ore înainte de operație iar celulele hepatice funcționează la cel puțin jumătate din capacitate, se va sintetiza o cantitate suficientă de factori de coagulare pentru a împiedica o hemoragie excesivă în timpul operației.

HEMOFILIA

Hemofilia este o afecțiune hemoragică ce apare aproape exclusiv la bărbați. În 85% din cazuri este determinată de o *anomalie sau un deficit al factorului VIII*; acest tip de hemofilie este numit *hemofilie A* sau *hemofilie clasică*. În SUA, aproximativ 1 din 10.000 de bărbați au hemofilie clasică. În celelalte 15% din cazurile cu hemofilie, tendința la sângerare este determinată de un deficit al factorului IX. Aceste două boli sunt transmise genetic prin intermediul cromozomului sexual feminin. De aceea, femeile nu dezvoltă aproape niciodată hemofilie deoarece cel puțin unul dintre cei doi cromozomi X are genele normale. Dacă unul dintre cromozomii X are defectul genetic, femeia este *purtător de hemofilie*, transmițând boala la jumătate din fiii săi și starea de purtător la jumătate din fiicele ei.

Tendința la sângerare în hemofilie poate avea diferite grade de severitate, în funcție de deficitul genetic. Sângerarea apare doar în caz de traumatism, dar la unii pacienți pot apărea sângerări severe și prelungite chiar și după traumatisme extrem de ușoare, aproape neobservabile. De exemplu, sângerarea după extracția unui dinte poate persista zile întregi.

Factorul VII are două componente active, o componentă mare, cu greutate moleculară de ordinul milioanelor, și o componentă mai mică, cu greutatea moleculară de 230.000. Componenta mai mică are cea mai mare importanță în calea intrinsecă a coagulării, iar deficitul acestei părți a factorului VIII determină hemofilia clasică. Afectarea componentei mari a factorului VIII determină apariția unei alte tulburări de coagulare cu caracteristici oarecum diferite, numită *boala von Willebrand*.

Când o persoană cu hemofilie clasică prezintă o sângerare severă și prelungită, practic singurul tratament cu adevărat eficient este administrarea injectabilă de factor VIII purificat. Costul factorului VIII este mare deoarece se obține din sânge uman, în cantități extrem de mici. Totuși, producția crescută de factor VIII recombinat fac acest tratament disponibil pentru tot mai mulți pacienți cu hemofilie clasică.

TROMBOCITOPENIA

Trombocitopenia semnifică prezența unui număr foarte mic de trombocite în sângele circulant. Persoanele cu trombocitopenie au o tendință la sângerare, ca și pacienții cu hemofilie, dar sângerarea apare de obicei la nivelul venulelor și capilarelor, și nu la nivelul vaselor mari ca în hemofilie. Ca rezultat, în toate țesuturile apar mici hemoragii punctiforme. Tegumentul acestor pacienți prezintă multe peteșii mici,

violacee, motiv pentru care boala se numește *purpură trombocitopenică*. Așa cum s-a afirmat mai sus, trombocitele sunt importante în special pentru repararea leziunilor mici ale capilarelor și altor vase mici.

De obicei, sângerarea nu apare decât atunci când numărul de trombocite scade sub 50.000/μl, valoarea normală fiind 150.000-300.000. Nivelurile sub 10.000/μl sunt de obicei incompatibile cu supraviețuirea.

Prezența unei trombocitopenii poate fi suspectată la o persoană al cărei cheag nu se retractă chiar fără o numărătoare a plachetelor sangvine. Așa cum a fost subliniat anterior, retracția cheagului este dependentă de eliberarea mai multor factori de coagulare din numeroasele trombocite înglobate în rețeaua de fibrină a cheagului.

Majoritatea persoanelor cu trombocitopenie suferă de *trombocitopenie idiopatică*, adică trombocitopenie de cauză necunoscută. În organismul acestor pacienți s-a descoperit că, din motive necunoscute, se formează anticorpi specifici care acționează împotriva trombocitelor și le distrug. Oprirea sângerării pe o perioadă de 1-4 zile poate fi realizată prin administrarea de *transfuzii cu sânge integral* care conține un număr mare de trombocite. De asemenea, *splenectomia* este adesea utilă, fiind uneori o manevră curabilă, deoarece splina îndepărtează în mod normal un număr mare de trombocite.

AFECȚIUNI TROMBOEMBOLICE

Trombii și embolii. Un cheag de sânge anormal care se dezvoltă într-un vas de sânge se numește *tromb*. După dezvoltarea unui tromb, fluxul sangvin continuu poate rupe legăturile care îl atașează de vas și determină mobilizarea trombului în circulație; acești trombi care circulă liberi se numesc *emboli*. De asemenea, embolii cu origine în arterele mari sau în cavitățile stângi ale cordului pot ajunge în periferie și obstrua artere sau arteriole din creier, rinichi sau din altă regiune. Embolii cu origine în sistemul venos sau în cavitățile drepte ale cordului ajung de obicei în plămân unde pot produce embolie arterială pulmonară.

Cauza afecțiunilor tromboembolice. Cauzele afecțiunilor tromboembolice sunt de obicei următoarele: (1) *suprafața rugoasă a endoteliului vascular* – determinată de ateroscleroză, infecții și traumatism – care poate iniția procesul de coagulare și (2) sângele se coagulează adesea *când curge foarte lent* prin vasele de sânge, unde se formează în permanență mici cantități de trombină și alte procoagulante.

Utilizarea t-PA în tratamentul trombilor intravasculari. În prezent este disponibil t-PA obținut prin inginerie genetică. Când este administrat printr-un cateter într-o zonă trombozată, activează plasminogenul transformându-l în plasmină, care poate dizolva o parte din trombii intravasculari. De exemplu, dacă este administrat în prima oră după ocluzia trombotică a unei artere coronare, poate preveni instalarea leziunilor cardiace ireversibile.

TROMBOZA VENOASĂ FEMURALĂ ȘI EMBOLIA PULMONARĂ MASIVĂ

Deoarece blocarea pentru mai multe ore a fluxului sangvin într-un vas este urmată aproape întotdeauna de apariția trombilor, imobilizarea pacienților la pat și obiceiul de a susține genunchii cu perne determină adesea coagulare intravasculară din cauza stazei sangvine în venele membrelor inferioare timp de mai multe ore. Trombul crește ulterior în special în direcția în care curge lent sângele venos, uneori ajunge să se dezvolte pe întreaga lungime a venelor piciorului și ocazional ajunge până în vena iliacă comună și vena cavă inferioară. Apoi, în aproximativ 10% din cazuri, un fragment mare din tromb se desprinde de zona în care este aderent la peretele vasului și este mobilizat de fluxul sangvin venos prin cavitățile drepte ale cordului, în arterele pulmonare, determinând obstrucția majoră a acestora, numită *embolie pulmonară masivă*. Dacă embolul este suficient de mare încât să obstrueze ambele artere pulmonare concomitent, survine decesul instantaneu. Dacă este obstruată doar o arteră pulmonară este posibil să nu se producă decesul, sau embolia poate duce la deces în câteva ore sau zile din cauza dezvoltării ulterioare a trombului în vasele pulmonare. Totuși, și în acest caz, tratamentul cu t-PA poate salva viața pacientului.

COAGULAREA INTRAVASCULARĂ DISEMINATĂ

Ocazional, mecanismul coagulării se activează difuz în aparatul circulator, rezultând o afecțiune numită *coagulare intravasculară diseminată*. Această afecțiune este determinată adesea de prezența unei zone extinse de țesut traumatizat sau devitalizat, care eliberează cantități mari de factor tisular în sânge. Adesea trombii sunt mici dar numeroși și obstruează un număr mare de vase mici, periferice. Acest proces apare în special la pacienții cu *septicemie* generalizată, la care bacteriile circulante sau toxinele bacteriene – în special *endotoxinele* – activează mecanismele coagulării. Obstrucția vaselor mici periferice diminuează sever aportul tisular de oxigen și substanțe nutritive, situație care determină sau agravează șocul circulator. Acesta este în parte motivul pentru care *șocul septic* este letal la 85% din pacienți.

Un efect particular al coagulării intravasculare diseminate este apariția ocazională a sângerărilor. Motivul este consumarea unei mari cantități de factori ai coagulării de către procesul diseminat de coagulare, rămânând prea puțini agenți procoagulanți pentru a permite hemostaza normală a restului sângelui.

UTILIZAREA CLINICĂ A ANTICOAGULANTELOR

În unele afecțiuni tromboembolice este necesară întârzierea procesului de coagulare. Mai multe substanțe anticoagulante sunt folosite pentru acest scop. Cele mai utile sunt *heparina* și *derivatele de cumarină*.

HEPARINA CA ANTICOAGULANT INTRAVENOS

Heparina comercială este extrasă din țesuturi animale și purificată aproape complet. Injectarea unor cantități relativ mici, de aproximativ 0,5-1 mg/kg corp, determină creșterea timpului de coagulare de la valoarea normală de aproximativ 6 minute la peste 30 de minute. Mai mult, această modificare a timpului de coagulare apare instantaneu, ceea ce previne sau încetinește dezvoltarea unei tromboembolii.

Această acțiune a heparinei durează între 1,5 și 4 ore. Heparina injectată este distrusă de o enzimă din circulație numită *heparinază*.

CUMARINICELE CA ANTICOAGULANTE

Administrarea unei cumarine, cum ar fi *warfarina*, determină scăderea cantităților de protrombină activă, de factori VII, IX și X, substanțe sintetizate de ficat. Warfarina determină acest efect prin inhibarea *VKOR c1*. Așa cum a fost discutat anterior, enzima convertește forma inactivă, oxidată a vitaminei K la forma sa redusă, activă. Inhibând VKOR c1, warfarina scade disponibilitatea formei active a vitaminei K în țesuturi. Când se produce această inactivare, factorii de coagulare nu mai sunt carboxilați și sunt inactivi biologic. În câteva zile, depozitele organismului de factori activi de coagulare se consumă și sunt înlocuite de factori inactivi. Deși factorii de coagulare sunt produși în continuare, ei au activitatea coagulantă mult scăzută.

După administrarea unei doze eficiente de warfarină, activitatea coagulantă a sângelui scade la aproximativ 50% din valoarea normală după 12 ore și la aproximativ 20% din valoarea normală după 24 de ore. Cu alte cuvinte, procesul de coagulare nu este blocat imediat, ci după degradarea protrombinei active și a celorlalți factori de coagulare afectați care sunt deja prezenți în plasmă. Coagularea revine la normal de obicei în 1-3 zile de la întreruperea tratamentului cumarinic.

ÎMPIEDICAREA COAGULĂRII SÂNGELUI ÎN AFARA ORGANISMULUI

Deși sângele îndepărtat din organism și păstrat într-o eprubetă de sticlă se coagulează în mod normal în aproximativ 6 minute, sângele colectat în *eprubete siliconate* nu se coagulează de obicei timp de o oră sau mai mult. Motivul acestei întârzieri este tratarea suprafeței eprubetei cu silicon care previne activarea de contact a plachetelor și a factorului XII, principalii factori care inițiază calea intrinsecă a coagulării. În schimb, eprubetele de sticlă netratată permit activarea de contact a plachetelor și a factorului XII, cu apariția rapidă a cheagurilor.

Heparina poate fi folosită pentru prevenirea coagulării sângelui atât în organism, cât și în afara acestuia. Heparina este folosită în mod special în intervențiile chirurgicale ample în care sângele trebuie trecut printr-un aparat cord-plămân (circulație extracorporală) sau printr-un rinichi artificial și apoi reintrodus în organismul pacientului.

Pentru împiedicarea coagulării *în afara* organismului pot fi folosite și diferite substanțe care *scad concentrația ionilor de calciu* din sânge. De exemplu, un compus solubil de *oxalat* amestecat într-o cantitate foarte mică cu o probă de sânge determină precipitarea oxalatului de calciu din plasmă și astfel scade nivelul calciului ionic atât de mult încât blochează coagularea.

Orice substanță care deionizează calciul sangvin împiedică procesul de coagulare. *Ionul citrat* negativ este foarte util pentru acest scop, el fiind amestecat cu sângele de obicei sub forma *citratului de sodiu, de amoniu* sau *de potasiu*. Ionul citrat se combină cu calciul din sânge determinând un compus de calciu neionizat, iar lipsa calciului *ionic* previne coagularea. Anticoagulantele cu citrat au un avantaj important față de cele cu oxalat, deoarece oxalatul este toxic pentru organism, în timp ce cantități moderate de citrat pot fi injectate intravenos. După injectare, ionul citrat este îndepărtat din sânge în câteva minute de către ficat și este polimerizat în glucoză sau metabolizat direct pentru producerea de energie. Ca urmare, 500 de mililitri de sânge devenit incoagulabil cu ajutorul citratului poate fi transfuzat la primitor în câteva minute fără consecințe negative. Totuși, dacă ficatul este afectat sau sunt administrate prea repede (în mai puțin de un minut) cantități mari de sânge sau plasmă tratate cu citrat, ionul citrat poate să nu fie eliminat suficient de repede, iar în aceste condiții inhibă semnificativ nivelul sangvin al calciului ionic, ceea ce poate duce la tetanie, convulsii și deces.

TESTELE DE COAGULARE A SÂNGELUI

TIMPUL DE SÂNGERARE

Atunci când se înțeapă pulpa degetului sau lobul urechii cu un cuțit ascuțit, sângerarea durează de obicei 1-6 minute. Timpul depinde mai ales de profunzimea plăgii și de gradul de hiperemie la nivelul degetului sau al lobului urechii la momentul testului. Lipsa oricăruia dintre factorii de coagulare poate prelungi timpul de sângerare, dar acesta este mult prelungit în trombocitopenie.

TIMPUL DE COAGULARE

Au fost concepute mai multe metode pentru calcularea timpului de coagulare. Cea mai folosită este recoltarea sângelui într-o eprubetă de sticlă curată și agitarea acestei la fiecare 30 de secunde până la coagularea sângelui. Prin această metodă, timpul normal de coagulare determinat este de 6-10 minute. Au fost concepute teste care folosesc eprubete multiple pentru determinarea mai exactă a timpului de coagulare.

Din păcate, timpul de coagulare variază larg, depinzând de metoda folosită pentru măsurare, astfel încât nu mai este folosit în multe clinici. În locul lui se efectuează dozări ale factorilor de coagulare folosind metode chimice complexe.

TIMPUL DE PROTROMBINĂ ȘI RAPORTUL NORMALIZAT INTERNAȚIONAL

Timpul de protrombină este un indicator al concentrației sangvine a protrombinei. **Figura 37-5** prezintă relația dintre concentrația de protrombină și timpul de protrombină. Metoda de determinare a timpului de protrombină este următoarea:

Sângele recoltat de la pacient este imediat tratat cu oxalat astfel încât protrombina să nu se poată transforma în trombină. Apoi, sângele se amestecă rapid cu o cantitate mare de calciu ionic și factor tisular. Calciul în exces anulează efectul oxalatului, iar factorul tisular activează transformarea protrombinei în trombină pe calea extrinsecă a coagulării. Timpul necesar coagulării este cunoscut ca *timpul de protrombină. Durata acestuia* este determinată în special de concentrația de protrombină. Timpul normal de protrombină este de aproximativ 12 secunde. În fiecare laborator se efectuează o curbă care corelează concentrația protrombinei cu timpul de protrombină, precum cea prezentată în **Figura 37-5**, pentru a putea fi măsurată protrombina sangvină.

Rezultatele obținute pentru timpul de protrombină pot varia considerabil chiar și la același individ dacă există diferențe în activitatea factorului tisular și diferențe privind sistemul analitic utilizat în efectuarea testului. Factorul tisular este obținut din țesuturi umane, ca de exemplu țesut placentar, și diferite loturi pot avea activitate diferită. *Raportul normalizat internațional (INR)* a fost conceput ca un mod de standardizare a măsurătorilor timpului de protrombină. Pentru fiecare lot de factor tisular, producătorul desemnează un indice internațional de sensibilitate (ISI), care indică activitatea factorului tisular pentru o probă standardizată. ISI variază de obicei între 1 și 2. INR este raportul dintre timpul de protrombină (TP) și o probă control normală ridicat la puterea ISI:

$$INR = \left(\frac{TP_{test}}{TP_{normal}} \right)^{ISI}$$

Valoarea normală a INR la o persoană sănătoasă este de 0,9-1,3. O valoare crescută a INR (de ex. 4 sau 5) indică un risc crescut de sângerare, în timp ce o valoare scăzută (de ex. 0,5) sugerează ca există riscul unei tromboze. Pacienții care fac tratament cu warfarină au de obicei un INR de 2-3.

Teste similare cu timpul de protrombină și INR au fost concepute pentru a determina cantitativ concentrația altor factori de coagulare. Pentru fiecare test, sângele tratat cu oxalat se amestecă cu calciu ionic în exces și toți ceilalți factori de coagulare *în afara celui testat*. Apoi, timpul necesar coagulării este determinat în aceeași manieră ca timpul de protrombină. Dacă factorul testat este deficient, timpul de coagulare este prelungit. Intervalul obținut poate fi folosit pentru a determina cantitativ concentrația factorului respectiv de coagulare.

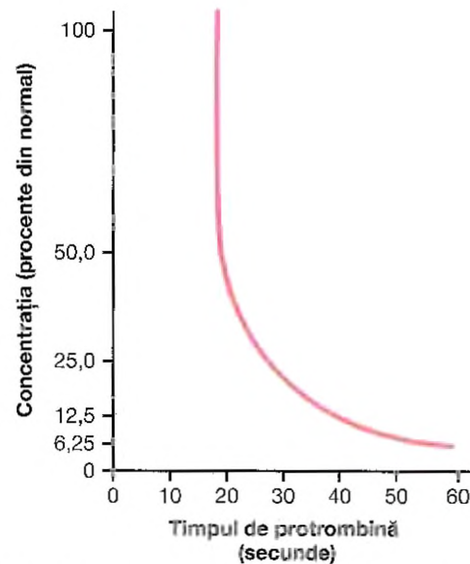


Figura 37-5. Relația între concentrația de protrombină din sânge și timpul de protrombină.

Bibliografie

Baron TH, Kamath PS, McBane RD: Management of antithrombotic therapy in patients undergoing invasive procedures. N Engl J Med 368:2113, 2013.

Berntorp E, Shapiro AD: Modern haemophilia care. Lancet 379:1447, 2012.

Blombery P, Scully M: Management of thrombotic thrombocytopenic purpura: current perspectives. J Blood Med 5:15, 2014.

Brass LF, Zhu L, Stalker TJ: Minding the gaps to promote thrombus growth and stability. J Clin Invest 115:3385, 2005.

Crawley JT, Lane DA: The haemostatic role of tissue factor pathway inhibitor. Arterioscler Thromb Vasc Biol 28:233, 2008.

Engelmann B, Massberg S: Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. Nat Rev Immunol 13:34, 2013.

Fisher MJ: Brain regulation of thrombosis and hemostasis: from theory to practice. Stroke 44:3275, 2013.

Furie B, Furie BC: Mechanisms of thrombus formation. N Engl J Med 359:938, 2008.

Gailani D, Renné T: Intrinsic pathway of coagulation and arterial thrombosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 27:2507, 2007.

He R, Chen D, He S: Factor XI: hemostasis, thrombosis, and antithrombosis. Thromb Res 129:541, 2012.

Hunt BJ: Bleeding and coagulopathies in critical care. N Engl J Med 370:847, 2014.

Kucher N: Clinical practice. Deep-vein thrombosis of the upper extremities. N Engl J Med 364:861, 2011.

Nachman RL, Rafii S: Platelets, petechiae, and preservation of the vascular wall. N Engl J Med 359:1261, 2008.

Pabinger I, Ay C: Biomarkers and venous thromboembolism. Arterioscler Thromb Vasc Biol 29:332, 2009.

Schmaier AH: The elusive physiologic role of Factor XII. J Clin Invest 118:3006, 2008.

Wells PS, Forgie MA, Rodger MA: Treatment of venous thromboembolism. JAMA 311:717, 2014.



PARTEA VII

Respirația

CUPRINS



Ventilația pulmonară

Funcțiile principale ale respirației constau în procurarea aportului de oxigen necesar țesuturilor și eliminarea dioxidului de carbon. Cele patru componente majore ale respirației sunt (1) *ventilația pulmonară*, ce reprezintă deplasarea aerului în ambele sensuri între atmosferă și alveolele pulmonare; (2) *difuziunea oxigenului (O_2) și a dioxidului de carbon (CO_2)* între alveole și sânge; (3) *transportul oxigenului și al dioxidului de carbon prin sânge și lichidele corpului* către și dinspre celulele care alcătuiesc țesuturile; și (4) *reglarea ventilației* și alte aspecte ale respirației. În acest capitol este abordată ventilația pulmonară, iar următoarele cinci capitole prezintă alte procese respiratorii, precum și modificările fiziologice din anumite disfuncții respiratorii.

MECANICA VENTILAȚIEI PULMONARE

MUȘCHII RESPONSABILI DE DISTENSIA ȘI RETRACȚIA PLĂMÂNILOR

Distensia și retracția plămânilor se pot produce în două moduri: (1) prin mișcările descendentă și ascendentă ale diafragmului, cu alungirea sau scurtarea cavității toracice, și (2) prin ascensiunea și coborârea coastelor, care determină creșterea și scăderea diametrului antero-posterior al cavității toracice. **Figura 38-1** ilustrează aceste două modalități.

Respirația normală, de repaus, se realizează aproape în întregime prin prima modalitate, adică prin mișcarea diafragmului. În timpul inspirului, contracția diafragmului tracționează descendent suprafețele bazale ale plămânilor. Ulterior, în timpul expirului, diafragmul pur și simplu se relaxează, iar *reculul elastic* al plămânilor, al peretelui toracic și al structurilor abdominale comprimă plămânii și determină expulzia aerului. Cu toate acestea, în timpul respirației de efort, forțele elastice nu sunt suficient de puternice pentru a susține expirația rapidă necesară, astfel încât surplusul de forță este obținut în principal prin contracția *mușchilor abdominali*, care împing conținutul abdominal în sus, spre partea inferioară a diafragmului, comprimând astfel plămânii.

A doua modalitate de expansiune a plămânilor este reprezentată de ascensionarea cutiei toracice. Aceasta determină expansiunea plămânilor, deoarece în poziție de repaus normal coastele sunt înclinate descendent, după cum se poate observa în partea stângă a **Figurii 38-1**, fapt care permite apropierea sternului de coloana vertebrală. Însă prin ascensionarea cutiei toracice, coastele sunt proiectate anterior, încât sternul se mișcă și el anterior de coloana vertebrală, crescând diametrul antero-posterior al toracelui cu aproximativ 20% în cursul inspirației maxime, comparativ cu valoarea din expirație. *Prin urmare, toți mușchii ce determină ascensionarea grilajului costal sunt denumiți mușchi inspiratori, iar cei responsabili de coborârea grilajului costal sunt denumiți mușchi expiratori.*

Cei mai importanți mușchi inspiratori sunt *mușchii intercostali externi*, iar cei auxiliari sunt reprezentați de (1) mușchii *sternocleidomastoidieni*, care ascensionează sternul; (2) mușchii *dințați anteriori*, care ascensionează cea mai mare parte a coastelor (C5-C10); și (3) mușchii *scaleni*, care ascensionează primele două coaste.

Principalii mușchi care trag cutia toracică în jos în timpul expirației sunt (1) *drepții abdominali*, care au un efect intens de tracționare descendentă a coastelor inferioare, dar care, împreună cu alți mușchi abdominali, pot comprima organele intraabdominale, mobilizându-le în direcție ascendentă spre diafragm, și (2) *intercostalii interni*.

Figura 38-1 prezintă și mecanismul prin care mușchii intercostali externi și interni intervin în producerea inspirației și a expirației. În partea stângă a figurii, în expirație, coastele prezintă angulație descendentă, iar mușchii intercostali externi sunt alungiți în sens anterior și descendent. Prin contracție, aceștia determină tracțiunea anterioară a coastelor superioare în raport cu coastele inferioare, realizând un mecanism de pârghie care ascensionează coastele și produce inspirația. Intercostalii interni acționează exact în sens opus, având rolul de mușchi expiratori, din cauza unghiului inserțiilor lor costale care sunt orientate în direcție opusă și produc un mecanism de pârghie contrar.

PRESIUNILE CARE GENEREAZĂ DEPLASAREA INTRAPULMONARĂ ȘI EXTRAPULMONARĂ A AERULUI

Plămânul este o structură de tip elastic care se colabează asemeni unui balon și expulzează tot conținutul său aeric prin trahee în absența unei forțe capabile să-l mențină destins. De asemenea, între plămân și pereții cavității toracice nu există mijloace anatomice de fixare, cu excepția hilului care asigură ancorarea plămânului la *mediastin*, porțiunea mijlocie a

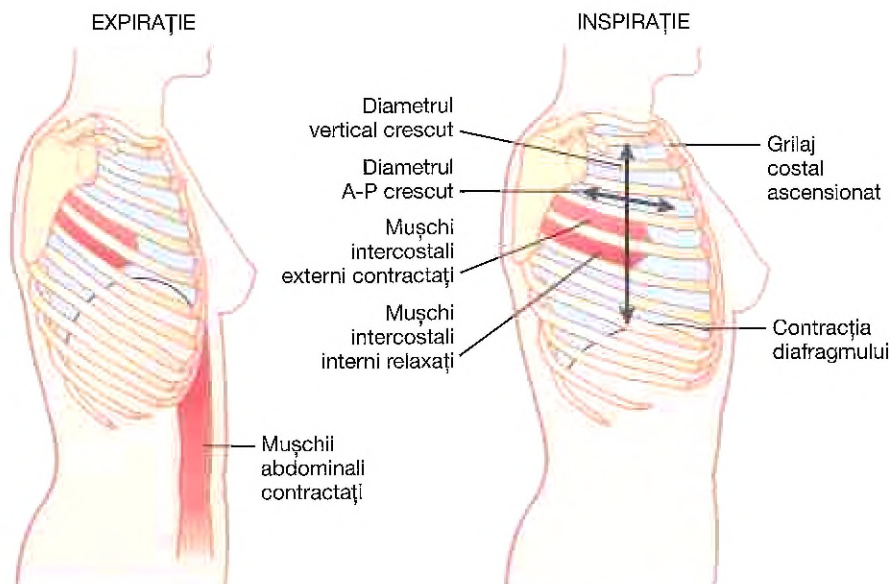


Figura 38-1. Contracția și distensia cutiei toracice în expirație și, respectiv, în inspirație, ilustrând contracția diafragmului, rolul mușchilor intercostali, precum și ascensionarea și coborârea grilajului costal. AP, antero-posterior.

cavității toracice. De fapt, plămânul „plutește" în cavitatea toracică, fiind înconjurat de un strat subțire de *lichid pleural* care lubrifiază mișcările pulmonare în interiorul cavității. Mai mult, aspirația continuă a excesului de lichid pleural în canalele limfatice determină un efect de sucțiune ușoară între suprafața viscerală a pleurei pulmonare și suprafața parietală a pleurei toracice. Prin urmare, deși aderă strâns la peretele toracic, plămânii sunt în același timp lubrifiați și urmează îndeaproape expansiunea și retracția toracelui.

Presiunea pleurală și modificările acesteia în timpul respirației. *Presiunea pleurală* reprezintă presiunea lichidului din spațiul îngust cuprins între pleura viscerală și pleura parietală. După cum s-a menționat anterior, această presiune este rezultatul unei sucțiuni ușoare, fiind prin urmare ușor *negativă*. Presiunea pleurală normală la începutul inspirației este de aproximativ -5 cm coloană de apă și reprezintă forța de sucțiune necesară pentru a putea menține plămânii destinși în condiții de repaus. În timpul unei inspirații normale, expansiunea cutiei toracice produce tracțiunea externă a plămânilor cu o forță mai puternică și conduce la o negativare mai mare a presiunii intrapleurale, în medie de aproximativ -7,5 cm coloană de apă.

Relațiile dintre presiunea pleurală și modificările volumului pulmonar sunt prezentate în **Figura 38-2**, graficul inferior indicând accentuarea inspiratorie a negativității presiunii pleurale de la -5 cm la -7,5 cm, iar graficul superior figurează creșterea volumului pulmonar cu 0,5 l. Ulterior, în expirație, ordinea evenimentelor în esență se inversează.

Presiunea alveolară - presiunea aerului din interiorul alveolelor pulmonare. Când glota este deschisă și aerul nu circulă în/din plămâni, presiunile din toate segmentele arborelui respirator, până la nivel alveolar inclusiv, sunt egale cu presiunea atmosferică, a cărei valoare convențională este zero – altfel spus, 0 cm coloană de apă. Pentru a determina influxul aerului la nivel alveolar în inspirație, presiunea din alveole trebuie să scadă ușor sub valoarea presiunii atmosferice (sub 0). A doua curbă (denumită „presiunea alveolară") din **Figura 38-2** indică scăderea presiunii alveolare în timpul unei inspirații normale la valoarea de aproximativ -1 cm coloana de apă. Această presiune ușor negativă este suficientă pentru a atrage în plămâni un volum aeric de 0,5 l în decursul celor 2 secunde ale unei inspirații normale, de repaus.

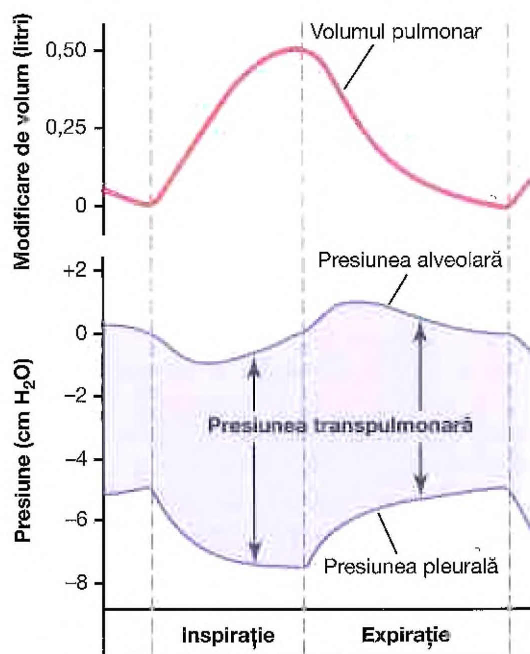


Figura 38-2. Modificările volumului pulmonar, ale presiunii alveolare, ale presiunii pleurale și ale presiunii transpulmonare în cursul unei respirații normale.

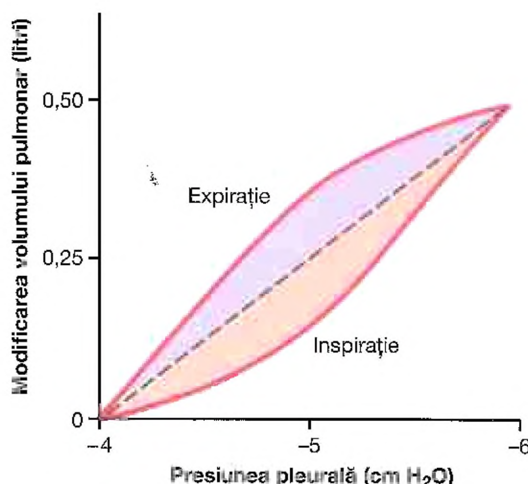


Figura 38-3. Diagrama complianței pulmonare în cazul unui individ sănătos. Această diagramă prezintă modificările volumului pulmonar în timpul schimbării presiunii transpulmonare (presiunea alveolară minus presiunea pleurală).

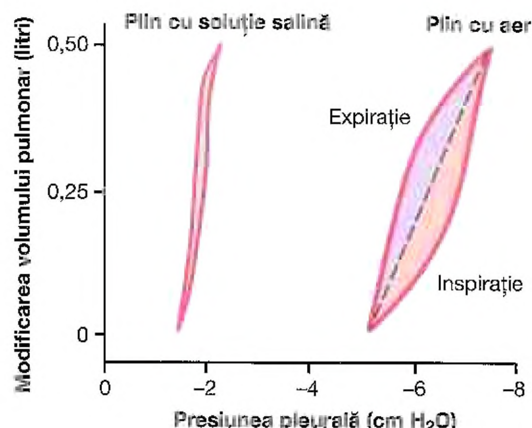


Figura 38-4. Analiză comparativă a diagramelor complianței în cazul umplerii plămânilor cu ser fiziologic și, respectiv, cu aer, când presiunea alveolară este menținută la nivelul presiunii atmosferice (0 cm H_2O), iar presiunea pleurală variază în vederea modificării presiunii transpulmonare.

În expirație, presiunea alveolară crește la aproximativ +1 cm coloană de apă, iar acest lucru determină eliminarea din plămâni a unui volum aeric de 0,5 l din aerul inspirat în decursul celor 2-3 secunde ale expirației.

Presiunea transpulmonară - diferența dintre presiunile alveolară și pleurală. În **Figura 38-2** se observă că *presiunea transpulmonară* este diferența presională dintre alveole și suprafața externă a plămânilor (presiunea pleurală) și constituie o măsură a forțelor elastice pulmonare care tind să colabeze plămânii în fiecare secundă a respirației și este denumită *presiune de recul.*

Complianța pulmonară

Gradul de expasiune pulmonară în urma creșterii cu o unitate (1 cm coloană de apă) a presiunii transpulmonare (după o perioadă de timp necesară echilibrării dinamice) este denumit *complianță pulmonară.* Complianța totală a ambilor plămâni ai unui adult sănătos este în medie de aproximativ 200 ml de aer per centrimetru coloană de apă presiune transpulmonară. Prin urmare, pentru o creștere a presiunii transpulmonare cu 1 cm coloană de apă, volumul pulmonar va expansiona, după 10-20 de secunde, cu 200 ml.

Diagrama complianței pulmonare. **Figura 38-3** prezintă relația grafică dintre variațiile volumului pulmonar și variațiile presiunii pleurale ce se soldează cu modificarea presiunii transpulmonare. Se remarcă faptul că relația este diferită în inspirație și în expirație. Înregistrarea fiecăreia dintre cele două curbe s-a efectuat în etape de variații mici ale presiunii transpulmonare, permițând volumului pulmonar să atingă un nivel de echilibru dinamic între fiecare două etape succesive. Cele două curbe sunt denumite *curba complianței inspiratorii* și, respectiv, *curba complianței expiratorii,* iar graficul în întregime se numește *diagrama complianței pulmonare.*

Caracteristicile diagramei complianței sunt determinate de forțele elastice pulmonare. Aceste forțe pot fi separate în două categorii: (1) *forțele elastice ale țesutului pulmonar* și (2) *forțele elastice produse de tensiunea superficială a lichidului care acoperă interiorul alveolelor* și al altor segmente aerifere de la nivel pulmonar.

Forțele elastice ale țesutului pulmonar sunt determinate în principal de rețeaua fibrelor de *elastină* și *colagen* din parenchimul pulmonar. Când plămânii sunt colabați, aceste fibre se găsesc într-o stare de contracție și deformare elastică; ulterior, când se produce distensia plămânilor, fibrele sunt întinse și nedeformate, prin urmare se alungesc și exercită o forță elastică mai mare.

Forțele elastice produse de tensiunea superficială sunt mult mai complexe. Importanța tensiunii superficiale este reprezentată în **Figura 38-4**, care analizează comparativ diagrama complianței când plămânii sunt plini cu ser fiziologic și când sunt plini cu aer. Când plămânii sunt plini cu aer, se creează o interfață între lichidul alveolar și aerul din alveole. În cazul umplerii plămânilor cu ser fiziologic, interfața aer-lichid dispare. Prin urmare, efectul tensiunii superficiale este nul, în plămânul plin cu ser fiziologic acționând doar forțele elastice tisulare.

Se observă că presiunile transpleurale necesare distensiei plămânilor plini cu aer sunt de aproximativ trei ori mai mari decât cele necesare distensiei plămânilor plini cu ser fiziologic. Astfel, se poate concluziona că *forțele elastice tisulare care tind să colabeze plămânul plin cu aer reprezintă numai aproximativ o treime din elasticitatea pulmonară totală, în timp ce forțele de tensiune superficială de la nivelul interfeței lichid-aer din alveole reprezintă aproximativ două treimi.*

Forțele elastice pulmonare generate de tensiunea superficială la nivelul interfeței lichid-aer cresc semnificativ în cazul în care lichidul alveolar *nu* conține o substanță denumită *surfactant.*

Surfactantul, tensiunea superficială și colabarea alveolelor

Principiul tensiunii superficiale. La contactul cu aerul apa formează o peliculă, iar între moleculele de la suprafața apei se exercită o atracție deosebit de puternică. În consecință, suprafața apei tinde să se contracte în permanență. În acest mod se explică stabilitatea picăturilor de ploaie, mai exact prin faptul că întreaga lor suprafață este acoperită de o membrană fermă contractilă, alcătuită din molecule de apă. Inversând aceste principii, putem observa evenimentele care au loc la nivelul suprafeței interne a alveolelor pulmonare. La acest nivel, suprafața apei tinde de asemenea să se contracte. Acest lucru determină expulzia aerului din alveole prin bronhiole și implicit tendința de colabare a alveolelor. Efectul net constă în apariția la nivelul ambilor plămâni a unei forțe elastice de tip contractil, care este denumită *forță elastică de tensiune superficială*.

Surfactantul și efectul său asupra tensiunii superficiale. Surfactantul este un *agent activ de suprafață în apă*, ceea ce înseamnă că reduce semnificativ tensiunea superficială a apei. Este secretat de către celulele epiteliale specializate în secreția de surfactant, denumite *celule epiteliale alveolare de tip II*, care reprezintă aproximativ 10% din suprafața alveolelor. Aceste celule sunt granulare, conținând incluziuni lipidice pe care le secretă odată cu surfactantul în alveole.

Surfactantul este un amestec complex de fosfolipide, proteine și ioni. Cei mai importanți constituenți ai acestuia sunt fosfolipidul *dipalmitoil fosfatidilcolină*, *apoproteinele surfactantului* și *ionii de calciu*. Dipalmitoil fosfatidilcolina, alături de alte câteva fosfolipide mai puțin importante, este responsabilă de reducerea tensiunii superficiale. Efectul se produce din cauza dizolvării neuniforme a fosfolipidului în lichidul care acoperă suprafața alveolară. Adică, o parte a moleculelor sale de surfactant se dizolvă în lichidul alveolar, iar ce a rămas nedizolvat se întinde pe suprafața lichidului alveolar. Această suprafață are de la 1/12 la 1/2 din tensiunea superficială a unei suprafețe de apă pură (fără surfactant).

Exprimată cantitativ, tensiunea superficială a diferitelor medii apoase are următoarele valori aproximative: apa pură 72 dyne/cm; lichidele fiziologice care acoperă suprafața alveolară, fără surfactant, 50 dyne/cm; lichidele fiziologice care acoperă suprafața alveolară și care *conțin* surfactant în cantități normale, între 5 și 30 dyne/cm.

Presiunea generată de tensiunea superficială în alveolele obstruate. În cazul obstrucției ductelor aerifere care conduc la nivelul alveolelor pulmonare, tensiunea superficială alveolară tinde să colabeze alveolele. Acest colaps induce apariția unei presiuni pozitive în alveole în vederea expulziei aerului. Valoarea presiunii produse în acest mod la nivelul unei alveole poate fi calculată folosind următoarea formulă:

$$\text{Presiunea} = \frac{2 \times \text{tensiunea superficială}}{\text{raza alveolei}}$$

În cazul unei alveole de dimensiune medie, a cărei rază măsoară aproximativ 100 de microni și care este acoperită cu *surfactant în cantități normale*, valoarea acestei presiuni este de aproximativ 4 cm coloană de apă (3 mmHg). Dacă alveolele ar fi acoperite cu apă pură, fără surfactant, presiunea ar ajunge la aproximativ 18 cm coloană de apă, ceea ce reprezintă o valoare de 4,5 ori mai mare. Așadar, se remarcă rolul important al surfactantului în reducerea tensiunii superficiale de la nivel alveolar și implicit în reducerea efortului depus de mușchii respiratori pentru a produce expansiunea plămânilor.

Efectul razei alveolare asupra presiunii generate de tensiunea superficială. Din formula prezentată anterior reiese că presiunea generată de tensiunea superficială din alveole este *invers* proporțională cu raza alveolei, ceea ce înseamnă că presiunea alveolară generată de tensiunea superficială crește pe măsura scăderii dimensiunilor alveolare. Astfel, în cazul alveolelor a căror rază este de jumătate din valoarea normală (50 în loc de 100 de microni), presiunile calculate anterior își dublează valoarea. Acest aspect este deosebit de important pentru nou-născuții prematuri, mulți dintre aceștia având alveole a căror rază este de cel puțin patru ori mai mică decât în cazul unui adult. Pe de altă parte, surfactantul începe să fie secretat în alveole din lunile a șasea și a șaptea de sarcină, iar în anumite cazuri chiar mai târziu. Prin urmare, la naștere, alveolele multora dintre prematuri nu conțin decât puțin surfactant sau deloc, iar plămânii acestora au o tendință pronunțată de colabare, uneori de 6-8 ori mai pronunțată decât în cazul unui adult sănătos. Această situație stă la baza afecțiunii denumite *sindromul de detresă respiratorie a nou-născutului*. El este fatal în absența unui tratament susținut, constând în asigurarea ventilației mecanice cu presiune pozitivă continuă (CPAP).

EFECTUL CUTIEI TORACICE ASUPRA DISTENSIBILITĂȚII PULMONARE

Până acum s-a discutat doar despre distensibilitatea plămânilor, fără a lua în considerare cutia toracică. Cutia toracică are propriile caracteristici elastice și de vâscozitate, similare celor pulmonare; chiar în absența plămânilor din cutia toracică, efortul muscular ar fi în continuare necesar pentru a produce expansiunea cutiei toracice.

Complianța însumată a toracelui și a plămânilor

Complianța întregului sistem pulmonar (plămânii și cutia toracică) poate fi măsurată prin distensia plămânilor unei persoane complet relaxate sau paralizate. În acest sens, aerul este introdus forțat în plămâni, puțin câte puțin, în timp ce se determină presiunile și volumele pulmonare. Pentru inflația întregului sistem pulmonar este necesară o presiune de aproximativ două ori mai mare decât presiunea necesară distensiei plămânilor după ce au fost îndepărtați din cutia toracică. Așadar, complianța însumată a sistemului plămân-torace reprezintă aproximativ jumătate din complianța pulmonară – un volum de 110 ml per cm coloană de apă

presiune în cazul sistemului plămâni-torace, comparând cu 200 ml/cm coloană de apă în cazul plămânilor singuri. Mai mult, când se produce expansiunea plămânilor până la volume mari sau compresiunea acestora până la volume mici, mișcările toracelui sunt sever limitate; înaintea atingerii acestor limite, complianța sistemului plămân-torace poate fi de cinci ori mai mică decât complianța plămânilor singuri.

„Travaliul" (efortul) respirator

S-a subliniat deja faptul că, în timpul respirației normale de repaus, contracția mușchilor respiratori se produce doar în inspirație; expirația este aproape în întregime un proces pasiv produs prin reculul elastic al plămânilor și al cutiei toracice. Astfel, în condiții de repaus, mușchii respiratori fac „efort" pentru a produce inspirația, nu și expirația.

Efortul inspirator poate fi împărțit în trei subtipuri: (1) efortul necesar expansiunii plămânilor împotriva forțelor elastice pulmonare și toracice, care este denumit *efort de complianță* sau *efort elastic;* (2) efortul necesar învingerii vâscozității structurilor pulmonare și parietale toracice, care este denumit *efort de rezistență tisulară;* și (3) efortul necesar învingerii rezistenței căilor aeriene la fluxul aeric intrapulmonar, care este denumit *efort de rezistență a căilor aeriene.*

Energia necesară respirației. În timpul respirației normale de repaus, pentru ventilația pulmonară este necesar numai 3-5% din consumul energetic total al organismului. Însă în timpul unui efort fizic intens, cantitatea de energie necesară poate crește de 50 de ori, mai ales dacă există un grad de creștere a rezistenței căilor aeriene sau de complianță pulmonară redusă. Prin urmare, unul din factorii majori de limitare a intensității efortului fizic este capacitatea individuală de a asigura energie musculară suficientă necesară procesului respirator propriu-zis.

VOLUME ȘI CAPACITĂȚI PULMONARE

ÎNREGISTRAREA VARIAȚIILOR VOLUMULUI PULMONAR – SPIROMETRIA

Ventilația pulmonară poate fi studiată prin înregistrarea volumului de aer care intră și iese din plămâni, prin metoda denumită *spirometrie.* Structura unui spirometru tipic este prezentată în **Figura 38-5.** Acesta constă dintr-un cilindru răsturnat deasupra unei camere cu apă, cilindrul fiind contrabalansat de o greutate. În interiorul cilindrului se găsește un gaz pentru inhalație, de regulă aer sau oxigen; legătura dintre cavitatea orală și camera cu gaz este asigurată printr-un tub. Când se expiră și se inspiră conținutul camerei cu gaz, cilindrul urcă și coboară, mișcările sale fiind înregistrate pe o coală de hârtie mobilă.

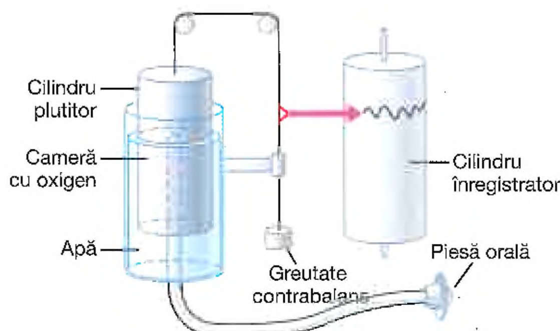


Figura 38-5. Spirometru.

Figura 38-6 ilustrează o spirogramă pe care se remarcă variații ale volumului pulmonar în diferite tipuri de respirație. Pentru a simplifica descrierea evenimentelor care au loc în timpul ventilației pulmonare, conținutul aeric pulmonar a fost subîmpărțit pe această diagramă în patru *volume* și patru *capacități,* care reprezintă valorile medii la *adultul tânăr de sex masculin.* **Tabelul 38-1** prezintă în rezumat volumele pulmonare și capacitățile pulmonare (valori medii).

Volumele pulmonare

În partea stângă a **Figurii 38-6** sunt prezentate patru volume pulmonare, care însumate reprezintă volumul maxim al distensiei pulmonare. Semnificația fiecăruia dintre aceste volume este următoarea:

1. *Volumul curent* reprezintă volumul de aer inspirat sau expirat în cursul fiecărei respirații normale; are o valoare medie de aproximativ 500 ml la adultul de sex masculin.
2. *Volumul inspirator de rezervă* reprezintă volumul de aer suplimentar care poate fi inhalat peste volumul curent printr-o inspirație forțată; are o valoare de aproximativ 3000 ml.
3. *Volumul expirator de rezervă* reprezintă volumul suplimentar maxim care poate fi eliminat printr-o expirație forțată după sfârșitul expirației normale curente; valoarea acestuia este de aproximativ 1100 ml.

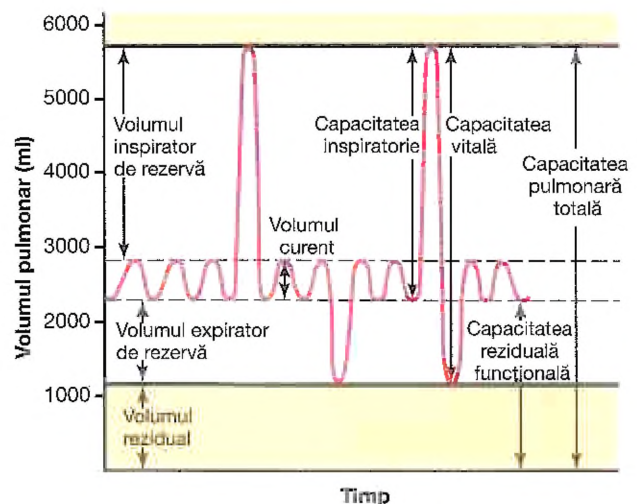


Figura 38-6. Diagrama mobilității respiratorii în timpul unei respirații normale, cât și în timpul unei inspirații maximale și al unei expirații maximale.

Tabelul 38-1 Volume și capacități pulmonare medii la adultul tânăr de sex masculin, sănătos.

Volume și capacități pulmonare	Valori normale (ml)
Volume	
Volum curent	500
Volumul inspirator de rezervă	3000
Volumul expirator	1100
Volum rezidual	1200
Capacități	
Capacitate inspiratorie	3500
Capacitate reziduală funcțională	2300
Capacitate vitală	4600
Capacitate pulmonară totală	5800

4. *Volumul rezidual* reprezintă volumul de aer rămas în plămâni la sfârșitul unei expirații forțate; valoarea acestui volum este în medie de aproximativ 1200 ml.

Capacitățile pulmonare

În descrierea evenimentelor ciclului pulmonar, uneori este necesară considerarea a două sau mai multe volume pulmonare împreună. Aceste combinații sunt denumite *capacități pulmonare.* În partea dreaptă a **Figurii 38-6** sunt prezentate cele mai importante capacități pulmonare, care pot fi caracterizate astfel:

1. *Capacitatea inspiratorie* este egală cu suma dintre *volumul curent* și *volumul inspirator de rezervă.* Această capacitate reprezintă cantitatea de aer (aproximativ 3500 ml) pe care un individ o poate inspira începând de la nivelul unui expir normal și până la nivelul maxim de distensie pulmonară.
2. *Capacitatea reziduală funcțională* este egală cu suma dintre *volumul expirator de rezervă* și *volumul rezidual.* Reprezintă cantitatea de aer care rămâne în plămân la sfârșitul unei expirații normale (aproximativ 2300 ml).
3. *Capacitatea vitală* este egală cu suma dintre *volumul inspirator de rezervă, volumul curent* și *volumul expirator de rezervă.* Reprezintă cantitatea maximă de aer care poate fi eliminată din plămâni printr-o expirație forțată ce urmează unei inspirații forțate (aproximativ 4600 ml).
4. *Capacitatea pulmonară totală* reprezintă volumul maxim până la care pot fi destinși plămânii în urma unui efort inspirator maxim (aproximativ 5800 ml); este egal cu suma dintre *capacitatea vitală* și *volumul rezidual.*

Valorile tuturor volumelor și capacităților pulmonare sunt cu 20-25% mai mici la sexul feminin comparativ cu sexul masculin și sunt mai mari în cazul persoanelor cu talie mare și constituție atletică, spre deosebire de persoanele cu talie mică și constituție astenică.

Tabelul 38-2 Abrevieri și simboluri utilizate pentru funcția pulmonară.

V_T	Volumul curent
CRF	Capacitatea reziduală funcțională
VER	Volumul expirator de rezervă
VR	Volumul rezidual
CI	Capacitatea inspiratorie
VIR	Volumul inspirator de rezervă
CPT	Capacitatea pulmonară totală
CV	Capacitatea vitală
Raw	Rezistența căilor respiratorii la fluxul aeric intrapulmonar
C	Complianța
V_D	Volumul aerului în spațiul mort
V_A	Volumul aerului alveolar
$\dot{V}_I$	Volumul inspirator ventilat pe minut
$\dot{V}_E$	Volumul expirator ventilat pe minut
$\dot{V}_S$	Fluxul deviat colateral
$\dot{V}_A$	Ventilația alveolară pe minut
$\dot{V}_{O_2}$	Rata consumului de oxigen pe minut
$\dot{V}_{CO_2}$	Cantitatea de dioxid de carbon eliminată pe minut
$\dot{V}_{CO}$	Rata de consum a monoxidului de carbon pe minut
DL_{O_2}	Capacitatea de difuziune a oxigenului la nivel pulmonar
DL_{CO}	Capacitatea de difuziune a monoxidului de carbon la nivel pulmonar
P_B	Presiunea atmosferică
P_{alv}	Presiunea alveolară
P_{pl}	Presiunea pleurală
P_{O_2}	Presiunea parțială a oxigenului
P_{CO_2}	Presiunea parțială a dioxidului de carbon
P_{N_2}	Presiunea parțială a azotului
Pa_{O_2}	Presiunea parțială a oxigenului în sângele arterial
Pa_{CO_2}	Presiunea parțială a dioxidului de carbon în sângele arterial
PA_{O_2}	Presiunea parțială a oxigenului în aerul alveolar
PA_{CO_2}	Presiunea parțială a dioxidului de carbon în aerul alveolar
PA_{H_2O}	Presiunea parțială a apei în aerul alveolar
R	Coeficientul respirator
$\dot{Q}$	Debitul cardiac
Ca_{O_2}	Concentrația oxigenului în sângele arterial
$C\bar{v}_{O_2}$	Concentrația oxigenului în sângele venos mixt
S_{O_2}	Saturația în oxigen a hemoglobinei exprimată procentual
Sa_{O_2}	Saturația în oxigen a hemoglobinei din sângele arterial exprimată procentual

ABREVIERI ȘI SIMBOLURI UTILIZATE ÎN INVESTIGAREA FUNCȚIEI PULMONARE

Spirometria este unul dintre multiplele procedee investigaționale pe care medicul pneumolog le utilizează în fiecare zi. Multe dintre aceste procedee investigaționale se bazează în mare măsură pe calcule matematice. Pentru a simplifica aceste calcule precum și modul de prezentare a datelor despre funcționarea plămânilor, se utilizează o serie de abrevieri și simboluri standardizate. Cele mai importante dintre acestea sunt prezentate în **Tabelul 38-2**. Cu ajutorul acestor simboluri sunt realizate câteva formule algebrice simple prezentate în cele ce urmează, formule care indică anumite relații dintre volumele și capacitățile pulmonare; studentul ar trebui să aprofundeze și să verifice aceste interrelații.

CV = VIR + Vc + VER
CV = CI + VER
CPT = CV + VR
CPT = CI + CRF
CRF = VER + VR

DETERMINAREA CAPACITĂȚII REZIDUALE FUNCȚIONALE, A VOLUMULUI REZIDUAL ȘI A CAPACITĂȚII PULMONARE TOTALE – METODA DILUȚIEI HELIULUI

Capacitatea reziduală funcțională (CRF), definită prin volumul de aer rămas în plămâni la sfârșitul unei expirații normale, este un parametru important al funcției pulmonare. Deoarece valoarea acestui parametru se modifică substanțial în anumite afecțiuni pulmonare, determinarea acestuia este deseori indicată. Spirometrul nu poate fi utilizat în măsurarea directă a capacității reziduale funcționale având în vedere că volumul rezidual nu poate fi expirat din plămâni în spirometru, acest volum reprezentând aproximativ jumătate din capacitatea reziduală funcțională. Pentru măsurarea capacității reziduale funcționale se recurge la tehnici de spirometrie indirectă, de regulă folosind metoda diluției heliului, după cum urmează.

Un spirometru de volum cunoscut este umplut cu un amestec de aer și heliu în concentrație cunoscută. Înainte de a respira aerul din spirometru, subiectul expiră normal. La sfârșitul acestei expirații, aerul rămas în plămâni reprezintă capacitatea reziduală funcțională. În acest moment, subiectul începe imediat să respire amestecul din spirometru, iar gazele din spirometru și gazele intrapulmonare se vor amesteca. Ca urmare, se produce diluția heliului în volumul de gaze care constituie capacitatea reziduală funcțională, acest volum putând fi calculat din gradul de diluție al heliului utilizând următoarea formulă:

$$CRF = \left(\frac{Ci_{He}}{Cf_{He}} - 1\right) Vi_{Spir}$$

unde *CRF* reprezintă capacitatea reziduală funcțională, *CiHe* reprezintă concentrația inițială a heliului din spirometru, *CfHe* reprezintă concentrația finală a heliului din spirometru și Vi_{spir} reprezintă volumul inițial al spirometrului.

După ce a fost determinată CRF, volumul rezidual (VR) poate fi calculat scăzând VER (volumul expirator de rezervă), determinat prin spirometrie directă, din CRF. De asemenea, poate fi calculată și capacitatea pulmonară totală (CPT) prin însumarea capacității inspiratorii (CI) și a CRF. Reprezentat schematic:

$$VR = CRF - VER$$
și
$$CPT = CRF + CI$$

VOLUMUL RESPIRATOR PE MINUT ESTE EGAL CU PRODUSUL DINTRE FRECVENȚA RESPIRATORIE ȘI VOLUMUL CURENT

Volumul respirator pe minut reprezintă cantitatea totală de aer care pătrunde în căile respiratorii în fiecare minut și care este egală cu produsul dintre *volumul curent* și *frecvența respirațiilor pe minut.* Valoarea normală a volumului curent este de aproximativ 500 ml, iar frecvența normală a respirațiilor este de 12 pe minut. Prin urmare, *debitul respirator pe minut este în medie de aproximativ 6 l/min.* Omul poate supraviețui o perioadă scurtă de timp cu un debit respirator de numai 1,5 l/min și cu o frecvență respiratorie de 2-4 respirații pe minut.

Ocazional, frecvența respiratorie poate crește până la 40-50 pe minut, iar volumul curent poate crește până la valorile capacității vitale, aproximativ 4600 ml la tânărul adult de sex masculin. În astfel de situații, debitul respirator poate depăși 200 l/min, sau de 30 de ori valoarea normală. Majoritatea indivizilor nu pot menține debite respiratorii mai mari de o jumătate sau două treimi din aceste valori pentru o perioadă de timp mai mare de 1 minut.

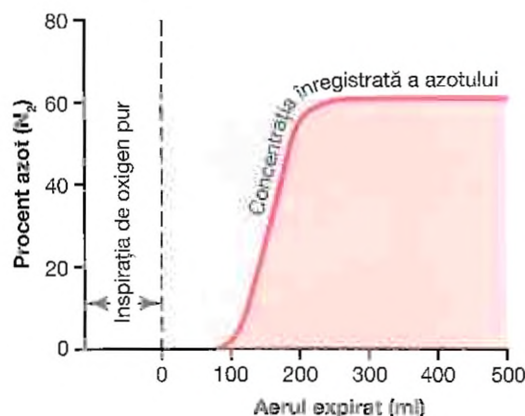


Figura 38-7. Înregistrarea variațiilor concentrației de azot în aerul expirat după o singură inspirație prealabilă de oxigen pur. Această înregistrare poate fi utilizată pentru a calcula spațiul mort, acest lucru fiind detaliat în text.

VENTILAȚIA ALVEOLARĂ

Rolul principal al ventilației pulmonare este de a reînnoi în mod continuu aerul la nivelul zonelor pulmonare de schimb gazos, unde aerul se află în proximitatea sângelui pulmonar. Aceste zone includ alveolele, sacii alveolari, ductele alveolare și bronhiolele respiratorii. Volumul de aer proaspăt care pătrunde în aceste zone alveolare este denumit *ventilație alveolară.*

„SPAȚIUL MORT" ȘI EFECTUL SĂU ASUPRA VENTILAȚIEI ALVEOLARE

O parte din aerul inspirat nu ajunge niciodată în zonele de schimb gazos, în schimb umple căile respiratorii unde nu au loc schimburi gazoase, cum sunt fosele nazale, faringele și traheea. Acest volum de aer este denumit *aerul din spațiul mort* deoarece nu este util în schimbul gazos.

În expirație este eliminat inițial aerul din spațiul mort, înainte ca aerul din alveole să ajungă în atmosferă. Așadar, spațiul mort dezavantajează semnificativ eliminarea gazelor expiratorii din plămâni.

Măsurarea volumului spațiului mort. O metodă simplă utilizată pentru măsurarea spațiului mort este reprezentată în **Figura 38-7**. În cadrul acestei măsurători, subiectului i se cere să inhaleze brusc și profund O_2 pur, 100%, fapt ce determină umplerea cu oxigen pur a întregului spațiu mort. O parte din oxigen se amestecă și cu aerul alveolar, însă fără a substitui complet aerul. Ulterior, subiectul expiră într-un aparat de măsurare rapidă a concentrației de azot, care produce o înregistrare de tipul celei prezentate în figură. Prima parte a aerului expirat provine din segmentele căilor respiratorii care constituie spațiul mort și în care aerul a fost complet substituit cu oxigen. Prin urmare, în prima parte a înregistrării apare doar oxigen, concentrația de azot fiind egală cu zero. Ulterior, când aerul alveolar ajunge în aparatul de măsură, concentrația de azot începe să crească rapid, deoarece aerul alveolar, care conține cantități mari de azot, începe să se amestece cu aerul din spațiul mort.

După expirarea unei cantități de aer suplimentare, aerul din spațiul mort este eliminat complet din căile respiratorii, unde rămâne doar aer alveolar. Prin urmare, concentrația de azot măsurat atinge un nivel de platou pe înregistrare, nivel care reprezintă concentrația azotului din alveole, după cum se poate observa în partea dreaptă a figurii. Se poate deduce relativ ușor că aria gri reprezintă aerul care nu conține deloc azot; această arie este o măsură a volumului aerului din spațiul mort. Pentru a cuantifica exact, se folosește următoarea ecuație:

$$V_D = \frac{\text{Aria gri} \times V_E}{\text{Aria roz} + \text{Aria gri}}$$

unde V_D reprezintă aerul din spațiul mort și V_E volumul total al aerului expirat.

Presupunând, de exemplu, că aria gri de pe grafic are o suprafață de 30 cm^2, aria roz 70 cm^2 și volumul expirator total este de 500 ml, spațiul mort va fi de

$$\frac{30}{30+70} \times 500 = 150 \text{ ml}$$

Volumul normal al spațiului mort. Volumul normal al aerului din spațiul mort în cazul unui tânăr adult de sex masculin este de aproximativ 150 ml. Această valoare crește ușor odată cu vârsta.

Spațiul mort anatomic versus spațiul mort fiziologic. Metoda pentru determinarea spațiului mort descrisă anterior măsoară volumul întregului sistem respirator cu excepția alveolelor și a zonelor de schimb gazos adiacente acestora; acest spațiu poartă numele de *spațiu mort anatomic*. Ocazional, unele alveole sunt nefuncționale sau doar parțial funcționale din cauza absenței sau a reducerii fluxului sangvin prin capilarele pulmonare adiacente. Prin urmare, din punct de vedere funcțional, aceste alveole trebuie integrate în spațiul mort. Când spațiul mort alveolar este inclus în volumul total al spațiului mort, acesta din urmă este numit *spațiu mort fiziologic*, pentru a-l deosebi de spațiul mort anatomic. În cazul unui individ normal, spațiul mort anatomic și cel fiziologic sunt aproximativ egale, deoarece toate alveolele unui plămân normal sunt funcționale; însă în cazul unei persoane care prezintă alveole parțial funcționale sau nefuncționale în anumite segmente pulmonare, spațiul mort fiziologic poate avea un volum de până la 10 ori mai mare decât spațiul mort anatomic, ajungând la 1-2 l. Aceste probleme sunt discutate ulterior în Capitolul 40, în legătură cu schimbul gazos de la nivelul pulmonar, și în Capitolul 43, în legătură cu anumite afecțiuni pulmonare.

RATA VENTILAȚIEI ALVEOLARE

Ventilația alveolară pe minut reprezintă volumul total de aer proaspăt care ajunge în alveole și zonele de schimb gazos adiacente în fiecare minut. Aceasta este egală cu produsul dintre frecvența respiratorie și cantitatea de aer proaspăt care ajunge în aceste zone în timpul fiecărei respirații.

$$\dot{V}_A = \text{Fresp} \times (V_C - V_D)$$

unde $\dot{V}_A$ reprezintă volumul alveolar ventilat pe minut, Fresp reprezintă frecvența respirațiilor pe minut, V_C reprezintă volumul curent și V_D volumul spațiului mort fiziologic.

Astfel, pentru un volum curent normal de 500 ml, un spațiu mort normal de 150 ml și o frecvență respiratorie de 12 pe minut, ventilația alveolară este egală cu 12 x (500 – 150), adică 4200 ml/min.

Ventilația alveolară reprezintă unul dintre principalii factori care determină concentrațiile alveolare ale oxigenului și ale dioxidului de carbon. În consecință, aproape toate discuțiile despre schimbul gazos incluse în capitolele următoare ale sistemului respirator evidențiază rolul ventilației alveolare.

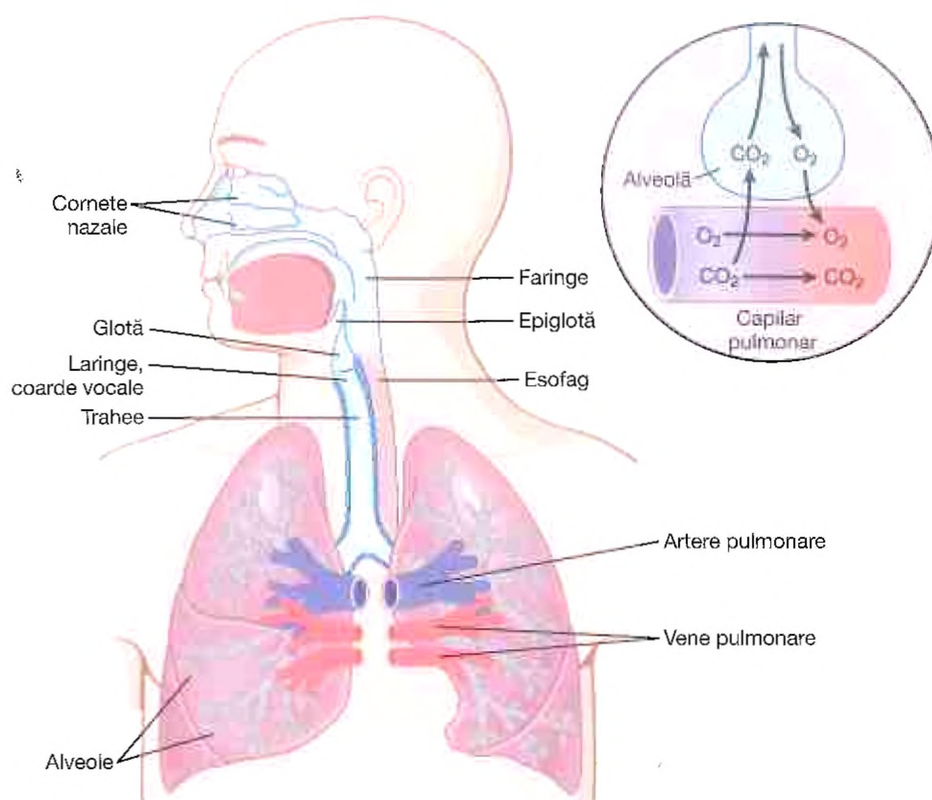


Figura 38-8. Căile respiratorii.

Funcțiile căilor respiratorii

Traheea, bronhiile și bronhiolele

Figura 38-8 evidențiază căile respiratorii. Aerul este distribuit la plămâni prin trahee, bronhii și bronhiole.

Una dintre cele mai importante probleme ale căilor respiratorii este menținerea deschisă a lumenului acestora, fapt care favorizează pasajul facil al aerului înspre și dinspre alveole. Pentru a preveni colabarea traheei, numeroase inele cartilaginoase se întind pe aproximativ cinci șesimi din circumferința acesteia. Peretele bronhiilor conține lame cartilaginoase încurbate, mai puțin extinse, care au de asemenea rolul de a asigura un grad moderat de rigiditate, astfel încât să permită mișcarea de expansiune și retracție pulmonară. Aceste lame își reduc progresiv dimensiunile la nivelul ultimelor ramificații bronșice și dispar complet în bronhiole, ale căror diametre sunt mai mici de 1,5 mm. Colabarea bronhiolelor nu este prevenită prin rigiditatea pereților proprii. În schimb, acestea sunt menținute deschise datorită acelorași presiuni transpulmonare care expansionează alveolele. Altfel spus, pe măsură ce alveolele se dilată, se produce și dilatarea bronhiolelor, dar la nivel mai scăzut.

Peretele muscular al bronhiilor și bronhiolelor și controlul acestuia. În porțiunile *traheale* și *bronșice* în care nu există lame cartilaginoase, pereții sunt alcătuiți în principal din musculatură netedă. De asemenea, pereții *bronhiolelor* sunt formați aproape în întregime din musculatură netedă, cu excepția bronhiolei terminale, denumită *bronhiolă respiratorie*, care este alcătuită în special din epiteliu respirator și țesut fibros subiacent plus un număr scăzut de fibre musculare netede. Multe boli obstructive pulmonare apar ca urmare a îngustării lumenului bronhiilor mici și ale bronhiolelor mai mari, deseori din cauza contracției excesive a musculaturii netede.

Rezistența la fluxul aeric în arborele bronșic. În *condiții respiratorii normale*, aerul parcurge căile respiratorii atât de facil, încât un gradient presional alveolo-atmosferic sub 1 cmH_2O este suficient pentru a determina fluxul aeric necesar respirației de repaus. Gradul maxim de rezistență la fluxul aeric nu se produce la nivelul lumenului mic al bronhiolelor terminale, ci în bronhiolele mari și în bronhiile situate în vecinătatea traheei. Explicația acestei rezistențe crescute constă în numărul relativ mic al bronhiilor mari, în comparație cu cele aproximativ 65.000 de bronhiole terminale dispuse în paralel, fiecare dintre acestea fiind străbătută numai de un volum mic de aer.

În unele afecțiuni, bronhiolele mici joacă deseori un rol mult mai important în creșterea rezistenței la fluxul aeric, tocmai din cauza dimensiunilor lor mici și a faptului că pot fi ușor obstruate prin (1) contracția musculaturii parietale, (2) edem parietal sau (3) acumulare de mucus în lumenul bronhiolelor.

Controlul nervos și local al musculaturii bronhiolare – dilatația "simpatică" a bronhiolelor. Controlul direct exercitat de fibrele nervoase simpatice asupra bronhiolelor este relativ slab, deoarece puține dintre aceste fibre pătrund

în porțiunile centrale ale plămânului. Cu toate acestea, arborele bronșic este extrem de expus la *norepinefrină* și *epinefrină* eliberate în sânge prin stimularea simpatică a glandelor medulosuprarenale. Ambii hormoni, în special epinefrina, prin stimularea intensă a *receptorilor beta-adrenergici*, determină dilatarea arborelui bronșic.

Constricția parasimpatică a bronhiolelor. Câteva fibre nervoase parasimpatice desprinse din nervii vagi pătrund în parenchimul pulmonar. Acești nervi secretă *acetilcolină* și, când sunt stimulați, determină constricție ușoară spre moderată a bronhiolelor. În cazul în care un proces patologic, cum este astmul, determină un grad oarecare de constricție bronhiolară, supraadăugarea stimulării nervoase parasimpatice agravează deseori afecțiunea. În această situație, administrarea unor substanțe care blochează efectele acetilcolinei, de exemplu *atropina*, poate uneori produce dilatarea căilor respiratorii și chiar diminuarea obstrucției.

Nervii parasimpatici sunt uneori stimulați de reflexe cu origine pulmonară. Cea mai mare parte a acestor reflexe este declanșată de iritația membranei epiteliale a căilor respiratorii, care poate fi produsă de gaze toxice, praf, fumul de țigară sau o infecție bronșică. Reflexul constrictor bronșic apare de asemenea în cazul obstrucției prin microembolie a arterelor pulmonare mici.

Factorii secretori locali pot determina constricția bronhiolelor. Câteva substanțe produse chiar la nivel pulmonar pot determina constricție bronhiolară. Două dintre cele mai importante sunt *histamina* și *substanța lent reactivă a anafilaxiei*. Amândouă sunt eliberate în parenchimul pulmonar din *mastocite* în cursul reacțiilor alergice, mai ales al celor produse de polenul din aer. În consecință, aceste substanțe joacă roluri cheie în producerea obstrucției căilor respiratorii din astmul alergic; această afirmație este valabilă în special pentru substanța lent reactivă a anafilaxiei.

Aceleași substanțe iritante care declanșează reflexele parasimpatice constrictorii ale căilor respiratorii – fumul, praful, dioxidul de sulf și anumiți constituenți acizi ai smogului – acționează adesea direct asupra țesuturilor pulmonare și inițiază reacții locale, non-nervoase care determină constricția obstructivă a căilor aerifere.

Mucusul care căptușește căile respiratorii și acțiunea cililor în curățarea arborelui bronșic

Căile respiratorii în întregime, de la cavitățile nazale până la bronhiolele terminale, sunt umectate de un strat de mucus care acoperă toată suprafața mucoasei respiratorii. Mucusul este secretat parțial de celulele caliciforme individuale din structura epiteliului care tapetează căile respiratorii și parțial de glandele submucoase mici. Pe lângă faptul că asigură umectarea suprafețelor mucoasei respiratorii, mucusul are și rolul de a capta particulele mici din aerul inspirat și de a le împiedica să ajungă în alveole. Mucusul este eliminat din căile respiratorii în modul următor.

Întreaga suprafață a căilor respiratorii, începând din fosele nazale și până în bronhiolele terminale, este tapetată de un epiteliu ciliat, fiecare celulă epitelială având aproximativ 200 de cili. Acești cili oscilează ("bat") în mod continuu cu o frecvență de 10-20 de bătăi pe secundă, mecanismul care stă la baza acestui fenomen fiind explicat în Capitolul 2, iar "direcția de bătaie" este orientată întotdeauna către faringe. Altfel spus, cilii de la nivel pulmonar se mișcă în direcție ascendentă, iar cilii de la nivelul foselor nazale se mișcă în direcție descendentă. Bătaia (oscilația) continuă a cililor determină învelișul de mucus să curgă (ruleze) lent către faringe cu viteza de câțiva mm pe minut. Ulterior, mucusul împreună cu particulele reținute sunt fie înghițite, fie eliminate în exterior prin tuse.

Reflexul de tuse

Bronhiile și traheea sunt atât de sensibile la atingere, încât cantități foarte mici de particule străine sau alți factori iritanți declanșează reflexul de tuse. Laringele și carina (locul de bifurcare a traheei în cele două bronhii principale) sunt foarte sensibile, iar bronhiolele terminale și chiar alveolele sunt sensibile la agenții chimici corozivi de tip gazos, cum sunt dioxidul de sulf și clorul. Impulsurile nervoase aferente din căile respiratorii ajung, predominant pe calea nervilor vagi, la nivel bulbar. Aici, în bulb, o secvență automată de evenimente sunt declanșate de circuitele neuronale bulbare.

În primul rând, un volum aeric de până la 2,5 l este inspirat rapid. În al doilea rând, are loc închiderea epiglotei, iar coardele vocale se apropie strâns pentru a reține aerul în plămâni. În al treilea rând, mușchii abdominali se contractă puternic, exercitând presiune asupra diafragmului în timp ce se produce și contracția puternică a celorlalți mușchi expiratori, de exemplu a intercostalilor interni. Prin urmare, presiunea intrapulmonară crește rapid la valori de 100 mmHg sau mai mari. În al patrulea rând, coardele vocale și epiglota se deschid larg, brusc, astfel încât aerul intrapulmonar cu presiune crescută *explodează* în afară. Într-adevăr, aerul este expulzat uneori la viteze cuprinse între 120 și 160 km pe oră. Comprimarea intensă a plămânilor generează colabarea bronhiilor și a traheei ca urmare a invaginării intraluminale a părților necartilaginoase ale acestora, astfel încât aerul este expulzat, de fapt, prin *fante bronșice* și *traheale*. De regulă, aerul aflat în mișcare rapidă antrenează și expulzarea particulelor străine ajunse în bronhii sau trahee.

Reflexul de strănut

Reflexul de strănut este foarte asemănător cu reflexul de tuse, cu excepția faptului că interesează fosele nazale și nu căile respiratorii inferioare. Stimulul inițiator al reflexului de strănut este reprezentat de o iritație la nivelul cavităților nazale; impulsurile aferente sunt conduse pe calea nervului cranian V până în bulb, unde este declanșat reflexul. Se produce o serie de reacții similare celor întâlnite în cadrul reflexului de tuse, dar lueta este deprimată, permițând pasajul rapid al unor cantități mari de aer prin fosele nazale în vederea expulzării particulelor străine.

Funcțiile respiratorii normale ale cavităților nazale

Pe măsură ce aerul străbate fosele nazale, acestea îndeplinesc trei funcții respiratorii distincte: (1) *încălzirea aerului* la contactul cu suprafața întinsă a cornetelor și a septului nazal, suprafață care măsoară aproximativ 160 cm^2 (a se vedea **Figura 38-8**); (2) *umidificarea aproape completă* a

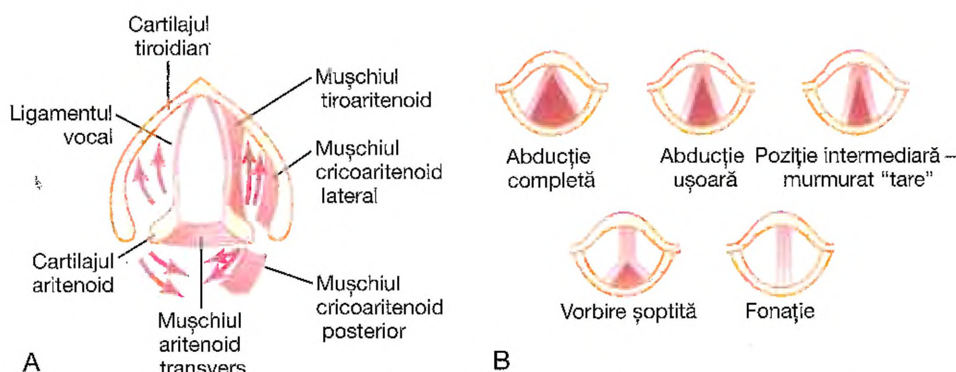


Figura 38-9. A, Anatomia laringelui. **B,** Rolul laringelui în fonație, indicând poziția coardelor vocale în diferitele tipuri de fonație. (*Modificat după Greene MC: The Voice and Its Disorders, 4th ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1980.*)

aerului înainte ca acesta să depășească fosele nazale; și (3) *filtrarea parțială* a aerului. Aceste funcții constituie împreună *funcția de condiționare a aerului* la nivelul căilor respiratorii superioare. În mod obișnuit, temperatura aerului inspirat crește cu 17,2°C (1°F), iar saturația acestuia în vapori de apă cu 2-3% înainte de a ajunge în trahee. În cazul în care aportul aeric se face printr-un tub introdus direct în trahee (de exemplu prin traheostomă), se produce un efect de răcire și în special de uscare la nivelul segmentelor pulmonare inferioare, care favorizează procesul de formare a crustelor și infectarea.

Funcția nazală de filtrare. Firele de păr situate la nivelul orificiilor narinare au rolul important de a reține particule străine de dimensiuni mari. Însă mult mai importantă este îndepărtarea prin *precipitare turbionară*. Cu alte cuvinte, aerul care străbate fosele nazale întâlnește numeroase vane obstructive: *cornetele nazale* (numite și *concă*, deoarece produc curgerea turbionară a aerului), septul nazal și peretele faringian. De fiecare dată când aerul întâlnește unul dintre aceste obstacole, trebuie să își schimbe direcția de mișcare. Particulele care plutesc în aer, având greutate și energie cinetică mai mare decât aerul, nu își pot schimba direcția de mișcare la fel de repede ca aerul. În consecință, acestea își continuă deplasarea, lovind suprafața obstacolelor întâlnite, sunt reținute în stratul de mucus și transportate de covorul ciliar în faringe, pentru a fi înghițite.

Dimensiunile particulelor reținute la nivelul căilor respiratorii. Mecanismul turbionar nazal de îndepărtare a particulelor aeriene este atât de eficient încât, după străbaterea foselor nazale, aerul care pătrunde în plămâni nu conține particule cu diametrul mai mare de 6 microni. Această dimensiune este mai mică decât cea a unei hematii.

Particulele rămase în aer, majoritatea având dimensiunile cuprinse între 1 și 5 microni, *se depun* în bronhiolele mici ca urmare a *precipitării gravitaționale*. Boala obstructivă a bronhiolelor terminale, de exemplu, este foarte răspândită în rândul lucrătorilor din minele de cărbune și apare din cauza depunerii particulelor de praf. Unele dintre particulele și mai mici (diametru sub 1 micron) *difuzează* prin pereții alveolari și rămân în lichidul alveolar. Însă multe dintre particulele cu diametru mai mic de 0,5 microni rămân suspendate în aerul alveolar și sunt eliminate prin expirație. De exemplu, particulele din fumul de țigară au dimensiuni de aproximativ 0,3 microni. Aceste particule nu precipită aproape niciodată în căile respiratorii înainte de a ajunge la nivel alveolar. Din păcate, mai mult de o treime dintre ele precipită în alveole ca urmare a procesului de difuziune, iar celelalte două treimi rămân suspendate în aer și sunt eliminate prin aerul expirat.

Multe dintre particulele reținute în alveole sunt îndepărtate de către *macrofagele alveolare*, după cum se precizează în Capitolul 34, iar alte particule sunt eliminate pe calea limfaticelor pulmonare. Excesul de particule determină îngroșarea fibroasă a septurilor alveolare, care conduce la disfuncție permanentă.

Vocalizarea

Vorbirea implică nu numai sistemul respirator, ci și (1) centrii nervoși specifici care controlează vorbirea, situați în cortexul cerebral, și care sunt prezentați în Capitolul 58; (2) centrii cerebrali care controlează respirația; și (3) structurile de articulare și rezonanță ale cavității orale și ale foselor nazale. Vorbirea constă din două procese mecanice: (1) *fonația*, produsă de laringe, și (2) *articularea*, produsă de structuri specifice ale cavității orale.

Fonația. Laringele, prezentat în **Figura 38-9A**, are în special rolul unui dispozitiv vibrator. Elementele vibratorii sunt reprezentate de *plicele vocale*, în mod uzual denumite *coardele vocale*. Acestea protruzionează din pereții laterali ai laringelui spre centrul glotei; coardele vocale sunt întinse și poziționate cu ajutorul câtorva mușchi laringieni intrinseci.

Figura 39-9B prezintă coardele vocale așa cum apar la inspecția laringoscopică a glotei. În cursul respirației normale, coardele sunt larg depărtate, permițând pasajul facil al aerului. În cursul fonației, coardele se apropie una de cealaltă, astfel încât pasajul aerului prin glotă induce vibrația acestora. Gradul vibrației depinde în principal de gradul de întindere a coardelor, precum și de apropierea dintre acestea și de grosimea marginilor lor.

Figura 38-9A prezintă aspectul plicelor vocale după disecția epiteliului mucoasei care le acoperă. În structura fiecărei coarde se observă imediat un ligament elastic puternic, denumit *ligament vocal*. Acesta este ancorat anterior de *cartilajul tiroid*; acest cartilaj proemină la nivelul feței anterioare a gâtului și este denumit "mărul lui

Adam". În planul posterior, ligamentul vocal este ancorat de *procesele vocale* ale celor două *cartilaje aritenoide*. Cartilajul tiroid și cartilajele aritenoide se articulează inferior cu un alt cartilaj, care nu este prezentat în **Figura 38-9**, denumit *cartilajul cricoid*.

Coardele vocale pot fi întinse fie prin rotația anterioară a cartilajului tiroid, fie prin rotația posterioară a cartilajelor aritenoide sub acțiunea mușchilor care ancorează cartilajul tiroid și cartilajele aritenoide de cartilajul cricoid. Mușchii din structura coardelor vocale, localizați lateral de ligamentele vocale și denumiți mușchi tiroaritenoizi, apropie cartilajele aritenoide de cartilajul tiroid, "slăbind" gradul de întindere a coardelor vocale. De asemenea, alunecarea acestor mușchi *peste* coardele vocale poate să le modifice *forma și grosimea marginilor*, arcuindu-le în unghi ascuțit pentru a emite sunete înalte și aplatizându-le pentru a emite sunete grave.

Există, în cele din urmă, câteva grupe de mușchi laringieni mici, inserate între cartilajele aritenoide și cartilajul cricoid, care pot roti aceste cartilaje spre interior sau spre exterior, le pot apropia sau depărta bazele, generând diferitele configurații ale coardelor vocale prezentate în **Figura 39-8B**.

Articularea și rezonanța. Cele trei organe principale ale articulării sunt *buzele*, *limba* și *palatul moale*. Nu este necesară prezentarea lor detaliată deoarece mișcările acestor organe în cursul vorbirii și al altor procese vocalizatoare sunt bine cunoscute.

Camerele de rezonanță sunt reprezentate de *cavitatea orală*, *fosele nazale* și *sinusurile paranazale*, *faringele* și chiar *cavitatea toracică*. Proprietățile rezonatoare ale acestor structuri sunt, de asemenea, bine cunoscute. De exemplu, capacitatea rezonatoare a foselor nazale este dovedită de modificările calitative ale vocii în cazul unei răceli severe care împiedică pasajul aerului prin aceste camere de rezonanță.

Bibliografie

Daniels CB, Orgeig S: Pulmonary surfactant: the key to the evolution of air breathing. News Physiol Sci 18:151, 2003.

Fahy JV, Dickey BF: Airway mucus function and dysfunction. N Engl J Med 363:2233, 2010.

Hilaire G, Duron B: Maturation of the mammalian respiratory system. Physiol Rev 79:325, 1999.

Lai-Fook SJ: Pleural mechanics and fluid exchange. Physiol Rev 84:385, 2004.

Lalley PM: The aging respiratory system—pulmonary structure, function and neural control. Respir Physiol Neurobiol 187:199, 2013.

Lopez-Rodriguez E, Pérez-Gil J: Structure-function relationships in pulmonary surfactant membranes: From biophysics to therapy. Biochim Biophys Acta 1838:1568, 2014.

Powell FL, Hopkins SR: Comparative physiology of lung complexity: implications for gas exchange. News Physiol Sci 19:55, 2004.

Strohl KP, Butler JP, Malhotra A: Mechanical properties of the upper airway. Compr Physiol 2:1853, 2012.

Suki B, Sato S, Parameswaran H, et al: Emphysema and mechanical stress-induced lung remodeling. Physiology (Bethesda) 28:404, 2013.

Voynow JA, Rubin BK: Mucins, mucus, and sputum. Chest 135:505, 2009.

West JB: Why doesn't the elephant have a pleural space? News Physiol Sci 17:47, 2002.

Widdicombe J: Reflexes from the lungs and airways: historical perspective. J Appl Physiol 101:628, 2006.

Widdicombe J: Lung afferent activity: implications for respiratory sensation. Respir Physiol Neurobiol 167:2, 2009.

Wright JR: Pulmonary surfactant: a front line of lung host defense. J Clin Invest 111:1453, 2003.



Circulația pulmonară, edemul pulmonar, lichidul pleural

Plămânul prezintă două sisteme circulatorii: un sistem circulator *de înaltă presiune, cu flux redus* și un sistem circulator *de joasă presiune, cu flux crescut*. Sistemul circulator *de înaltă presiune, cu flux redus* transportă sânge arterial spre trahee, arborele bronșic (inclusiv bronhiolele terminale), țesutul conjunctiv al plămânului și învelișul extern (adventice) al arterelor și al venelor pulmonare. Arterele bronșice, care sunt ramuri ale aortei toracice, asigură cea mai mare parte a sângelui arterial la o presiune ușor mai scăzută decât presiunea aortică. Sistemul circulator *de joasă presiune, cu flux crescut*, transportă sânge venos din tot corpul la capilarele alveolare, unde este adăugat oxigenul (O_2), iar dioxidul de carbon (CO_2) este eliminat. *Artera pulmonară* (care primește sânge din ventriculul drept) și ramurile sale arteriale transportă sânge spre capilarele alveolare în vederea schimbului gazos, iar venele pulmonare returnează sângele la nivelul atriului stâng, urmând ca acesta să fie pompat de ventriculul stâng în circulația sistemică.

În acest capitol se discută aspectele particulare ale circulației pulmonare, ce prezintă importanță pentru schimbul gazos de la nivelul plămânilor.

ANATOMIA FUNCȚIONALĂ A SISTEMULUI CIRCULATOR PULMONAR

Vasele pulmonare. Artera pulmonară se extinde cu doar 5 cm dincolo de apexul ventriculului drept și apoi se divide într-o ramură principală dreaptă și o ramură stângă, fiecare dintre acestea vascularizând plămânul de aceeași parte.

Artera pulmonară are o grosime a peretelui de trei ori mai mică decât artera aortă. Ramurile arterei pulmonare sunt extrem de scurte și toate arterele care fac parte din circulația pulmonară, inclusiv arterele mici și arteriolele, au diametre mai mari comparativ cu arterele similare din circulația sistemică. Acest aspect, precum și faptul că vasele sunt subțiri și distensibile, conferă arborelui arterial pulmonar o *complianță mare*, în medie de aproximativ 7 ml/mmHg, care corespunde complianței întregii circulații sistemice arteriale. Această complianță permite arterelor pulmonare să preia întregul volum de sânge al debitului ventricular drept.

Venele pulmonare, ca și arterele pulmonare, sunt de asemenea scurte. Ele își golesc conținutul de sânge efluent în atriul stâng.

Vasele bronșice. Sângele curge către plămâni prin arterele bronșice mici, aparținând circulației sistemice, care preiau 1-2% din debitul cardiac total. Sângele din arterele bronșice este *oxigenat*, spre deosebire de sângele parțial dezoxigenat din arterele pulmonare. Acest sânge aduce nutrienți pentru țesuturile pulmonare, inclusiv pentru țesutul conjunctiv, septuri, bronhiile mari și mici. După ce sângele arterial și bronșic trece prin țesuturile pulmonare, drenează prin venele pulmonare și *ajunge în atriul stâng* și prin urmare nu se întoarce în atriul drept. În consecință, fluxul de sânge către atriul stâng și debitul ventricular stâng sunt cu aproximativ 1-2% mai mari decât debitul ventricular drept.

Limfaticele. Vasele limfatice sunt prezente în toate țesuturile de susținere ale plămânului, începând cu zonele de țesut conjunctiv care înconjoară bronhiolele terminale, continuându-și traiectul spre hilul pulmonar și de la acest nivel drenează în special în *ductul toracic limfatic drept*. Particulele străine pătrunse în alveole sunt parțial îndepărtate prin aceste canale limfatice, iar scurgerile de proteine plasmatice din capilarele pulmonare sunt de asemenea eliminate din țesutul pulmonar pe această cale, prevenind astfel instalarea edemului pulmonar.

PRESIUNILE DIN CIRCULAȚIA PULMONARĂ

Presiunile din ventriculul drept. Curbele presionale pentru ventriculul drept și artera pulmonară sunt reprezentate în partea inferioară a **Figurii 39-1**. Aceste curbe sunt vizibil diferite de curba presiunii aortice, a cărei amplitudine este mult mai mare și care poate fi observată în partea superioară a figurii amintite. Presiunea sistolică din ventriculul drept în cazul unui individ normal este în medie de aproximativ 25 mmHg, iar presiunea diastolică este cuprinsă între 0 și 1 mmHg, valori de cinci ori mai mici decât cele din ventriculul stâng.

Presiunea din artera pulmonară. În timpul *sistolei*, presiunea din artera pulmonară este egală cu presiunea din ventriculul drept, după cum reiese și din **Figura 30-1**. Cu toate acestea, după închiderea valvei pulmonare la sfârșitul sistolei, presiunea intraventriculară scade brusc, în timp ce

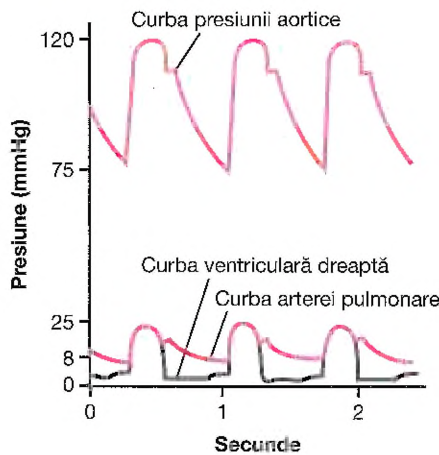


Figura 30-1. Curbele presiunii din ventriculul drept, artera pulmonară și aortă.

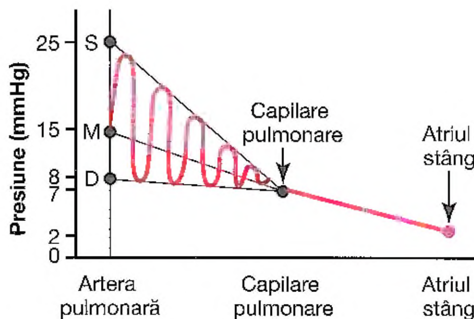


Figura 30-2. Presiunile din diferite vase pulmonare. Curba de culoare roșie reprezintă pulsațiile arteriale. D reprezintă valoarea diastolică; M, valoarea medie; S, valoarea sistolică.

presiunea din artera pulmonară scade într-un ritm mai lent determinat de curgerea sângelui prin capilarele pulmonare.

După cum se remarcă în **Figura 30-2**, *presiunea sistolică din artera pulmonară* în cazul unui individ normal are o valoare medie de aproximativ 25 mmHg, *presiunea diastolică din artera pulmonară* este de 8 mmHg, iar *presiunea medie din artera pulmonară* este de 15 mmHg.

Presiunea din capilarele pulmonare. Conform **Figurii 39-2**, presiunea medie din capilarele pulmonare este de aproximativ 7 mmHg. Importanța acestei valori reduse a presiunii capilare este detaliată ulterior în cadrul acestui capitol în relație cu funcțiile de schimb lichidian ale capilarelor pulmonare.

Presiunile din atriul stâng și venele pulmonare. Presiunea medie în atriul stâng și principalele vene pulmonare are o valoare medie de 2 mmHg în clinostatism și poate varia între 1 și 5 mmHg. În mod normal, presiunea atrială stângă este dificil de determinat folosind un dispozitiv de măsurare directă, deoarece introducerea unui cateter prin cavitățile inimii până în atriul stâng nu poate fi efectuată cu ușurință. Totuși, presiunea în atriul stâng este estimată cu aproximație prin determinarea așa-numitei *presiuni pulmonare de înfundare (obstruare).* Determinarea acestei presiuni se realizează prin introducerea unui cateter inițial printr-o venă periferică până în atriul drept, ulterior prin ventriculul drept și prin artera pulmonară până într-una dintre ramurile mici ale arterei pulmonare, în cele din urmă împingând cateterul până când se obține *înfundarea fixă a acestuia într-o ramură arterială mică.*

Presiunea măsurată cu ajutorul cateterului, numită "presiune de înfundare", are o valoare de aproximativ 5 mmHg. Deoarece s-a produs suprimarea circulației prin artera înfundată, și deoarece vasele de sânge care înaintează dincolo de nivelul acestei artere ajung în contact direct cu vasele capilare pulmonare, presiunea de înfundare este în mod obișnuit cu 2-3 mmHg mai mare decât presiunea în atriul stâng. Când presiunea atrială stângă are valori crescute, presiunea pulmonară de înfundare crește de asemenea. Prin urmare, determinarea presiunii pulmonare de înfundare poate fi utilă pentru evaluarea clinică a presiunii din capilarele pulmonare și a presiunii din atriul stâng la pacienții cu insuficiență cardiacă de tip congestiv.

VOLUMUL SANGVIN PULMONAR

Volumul sangvin al plămânilor este estimat la 450 ml și constituie aproximativ 9% din volumul sangvin total aflat în circulația sistemică. O cantitate de circa 70 ml din volumul sangvin pulmonar se află în capilarele pulmonare, restul fiind împărțit în mod egal între arterele și venele pulmonare.

Plămânii ca rezervor de sânge. În anumite condiții fiziologice și patologice, cantitatea de sânge din plămâni poate varia de la o valoare minimă egală cu jumătate din cantitatea normală până la o valoare de două ori mai mare comparativ cu o valoare normală. De exemplu, în situația în care o persoană expiră aerul cu o forță atât de mare încât generează creșterea presiunii intrapulmonare – este cazul trompetiștilor – o cantitate de până la 250 ml de sânge poate fi dislocată din circulația pulmonară în circulația sistemică. De asemenea, pierderile sangvine din circulația sistemică prin hemoragie pot fi parțial compensate prin redistribuția automată a sângelui din plămâni în vasele circulației sistemice.

Redistribuția sângelui între circulația pulmonară și circulația sistemică în patologia cardiacă. Insuficiența cordului stâng sau creșterea rezistenței la fluxul de sânge prin valva mitrală ca urmare a stenozei mitrale sau a regurgitației mitrale determină acumularea sângelui în circulația pulmonară, volumul sangvin pulmonar putând crește uneori cu 100%, ceea ce induce creșteri marcate ale presiunilor vasculare pulmonare. Ținând cont de faptul că volumul sangvin din circulația sistemică este de aproximativ nouă ori mai mare decât cel din circulația pulmonară, redistribuția sângelui între cele două sisteme circulatorii afectează dramatic circulația pulmonară și numai în mică măsură circulația sistemică.

FLUXUL SANGVIN PULMONAR ȘI DISTRIBUȚIA ACESTUIA

Fluxul sangvin pulmonar este egal cu debitul cardiac. Prin urmare, factorii care controlează debitul cardiac – în principal factorii periferici, după cum s-a menționat în Capitolul 20 – controlează și fluxul sangvin pulmonar. În majoritatea situațiilor, vasele pulmonare se comportă asemeni unor tuburi distensibile, pasive, care se dilată odată cu creșterea presiunii și se contractă odată cu scăderea presiunii. Pentru a se produce oxigenarea corespunzătoare a sângelui, este necesară distribuția fluxului sangvin către segmentele pulmonare ale căror alveole sunt cel mai bine oxigenate. Acest fenomen se desfășoară prin mecanismul descris mai jos.

Efectul concentrației scăzute a oxigenului alveolar asupra fluxului sangvin alveolar – controlul reflex al distribuției fluxului sangvin pulmonar. Când concentrația oxigenului din aerul alveolar scade sub valoarea normală, în special când scade sub 70% din valoarea normală (PO_2 sub 73 mmHg), vasele adiacente se contractă, iar rezistența vasculară poate crește de peste cinci ori la niveluri extrem de scăzute ale oxigenului. Acest efect este *opusul celui întâlnit la nivelul vaselor din circulația sistemică*; acestea din urmă nu se contractă, ci se dilată ca răspuns la niveluri scăzute de O_2. Deși mecanismele de inducere a vasoconstricției pulmonare în condiții de hipoxie nu sunt pe deplin cunoscute, scăderea concentrației O_2 poate stimula eliberarea de substanțe vasoconstrictoare sau poate să scadă eliberarea unui vasodilatator, precum oxidul nitric, din țesutul pulmonar.

Unele studii susțin că hipoxia poate induce direct vasoconstricție prin inhibarea unor canale ionice de potasiu oxigen-sensibile din membrana celulară a musculaturii netede a vaselor sangvine pulmonare. Prin scăderea presiunii parțiale a oxigenului se produce blocarea acestor canale, fapt ce duce la depolarizarea membranei celulare și la activarea canalelor ionice de calciu, urmată de influxul ionilor de calciu. Creșterea concentrației calciului duce la constricția arterelor mici și a arteriolelor.

Efectul scăderii concentrației de oxigen de creștere a rezistenței vasculare pulmonare are un rol important: acela de a distribui fluxul sangvin în zonele eficiente funcțional. Astfel, în cazul unor alveole slab ventilate și a căror concentrație de oxigen scade semnificativ, se produce vasoconstricție locală. Această vasoconstricție determină orientarea fluxului sangvin către alte zone pulmonare care sunt mai bine aerate; se asigură astfel un sistem de control reflex vegetativ al distribuției fluxului sangvin în diferitele zone pulmonare în funcție de valoarea presiunilor oxigenului alveolar la nivelul acestora.

EFECTUL GRADIENTELOR DE PRESIUNE HIDROSTATICĂ PULMONARĂ ASUPRA FLUXULUI SANGVIN PULMONAR REGIONAL

În Capitolul 15 s-a subliniat faptul că presiunea sângelui la nivelul piciorului unei persoane aflate în ortostatism poate avea o valoare cu 90 mmHg mai mare decât presiunea de la nivelul inimii. Această diferență este consecința *presiunii hidrostatice* – cu alte cuvinte, a greutății proprii a sângelui din vasele sangvine. Același efect, dar mai puțin pronunțat, apare și la nivelul plămânilor. În cazul unui adult normal, aflat în ortostatism, nivelul pulmonar inferior este situat cu aproximativ 30 cm sub nivelul pulmonar superior, fapt ce determină o diferență presională de 23 mmHg, din care 15 mmHg deasupra și 8 mmHg sub nivelul inimii. Cu alte cuvinte, în ortostatism, presiunea arterială pulmonară la nivelul segmentelor pulmonare superioare este cu aproximativ 15 mmHg mai mică decât presiunea arterială pulmonară la nivelul inimii, iar presiunea de la nivelul segmentelor pulmonare inferioare este cu aproximativ 8 mmHg mai mare.

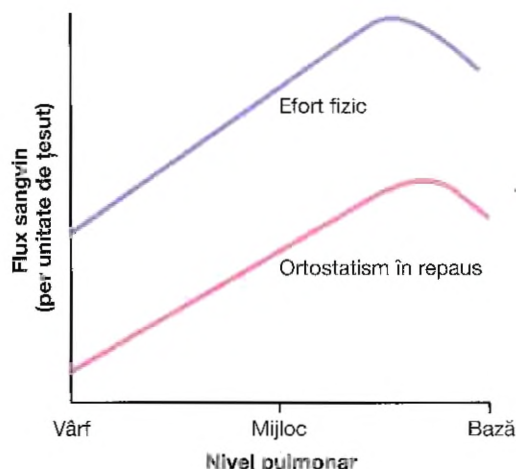


Figura 30-3. Fluxul sangvin la diferite niveluri pulmonare în ortostatism, în *repaus* și în cadrul *efortului fizic*. Se observă că, în condiții de repaus, fluxul pulmonar este extrem de redus în segmentele apicale ale plămânilor; cea mai mare parte a fluxului este distribuită în segmentele bazale pulmonare.

Aceste diferențe de presiune au efecte marcate asupra fluxului sangvin din diferite regiuni pulmonare. Acest efect este demonstrat de curba din **Figura 30-3** (jos), care prezintă variația fluxului sangvin pe unitatea de țesut pulmonar pentru diferite niveluri pulmonare, în ortostatism. Se observă că în poziție verticală și repaus, fluxul sangvin prin segmentele pulmonare apicale este redus, în timp ce la nivelul segmentelor bazale fluxul sangvin este de aproximativ cinci ori mai mare. Pentru a putea explica aceste diferențe, plămânul este împărțit în trei zone, după cum rezultă din **Figura 30-4**. În fiecare zonă, fluxul sangvin are caracteristici diferite.

ZONELE 1, 2 ȘI 3 ALE FLUXULUI SANGVIN PULMONAR

Capilarele din pereții alveolari se dilată sub acțiunea presiunii sangvine crescute, dar în același timp sunt comprimate sub acțiunea presiunii aerului alveolar. În consecință, de fiecare dată când presiunea aerului alveolar crește la valori mai mari decât presiunea sângelui din capilarele pulmonare, capilarele se închid și fluxul sangvin este sistat. În diferite condiții

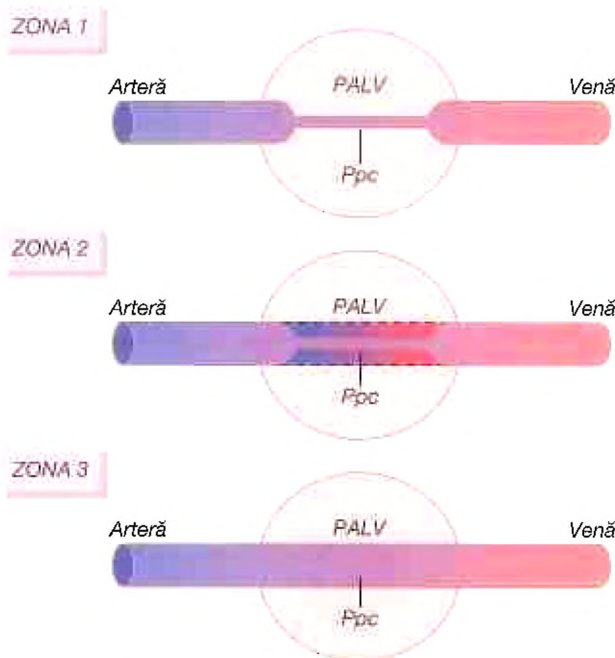


Figura 30-4. Mecanica fluxului sangvin în cele trei zone circulatorii pulmonare: *zona 1, fără flux sangvin* – presiunea alveolară (P_{ALV}) este mai mare decât presiunea arterială; *zona 2, cu flux intermitent* – presiunea arterială sistolică crește la valori superioare presiunii aerului alveolar, dar presiunea diastolică scade la valori inferioare presiunii aerului alveolar; și *zona 3, cu flux continuu* – presiunea arterială și presiunea din capilarele pulmonare (P_{pc}) rămân în permanență mai mari decât presiunea aerului alveolar.

fiziologice și patologice pulmonare pot fi definite trei zone circulatorii pulmonare, după cum urmează:

Zona 1: *Flux sangvin absent în toate fazele ciclului cardiac*, deoarece presiunea capilară alveolară din zona respectivă pulmonară nu depășește în cursul niciunei faze a ciclului cardiac valoarea presiunii aerului alveolar.

Zona 2: *Flux sangvin intermitent*, numai când presiunea arterială pulmonară atinge valoarea maximă, deoarece în aceste momente presiunea arterială sistolică este mai mare decât presiunea aerului alveolar, însă presiunea diastolică este mai mică decât presiunea aerului alveolar.

Zona 3: *Flux sangvin continuu* deoarece presiunea din capilarele pulmonare se menține mai ridicată decât presiunea aerului alveolar de-a lungul întregului ciclu cardiac.

În mod normal, plămânii prezintă numai zone 2 și 3 de flux sangvin pulmonar – zona 2 (flux intermitent) în segmentele apicale și zona 3 (flux continuu) în toate segmentele inferioare ale plămânilor. De exemplu, în ortostatism, presiunea arterială pulmonară la nivelul apexului pulmonar este cu aproximativ 15 mmHg mai mică decât presiunea de la nivelul inimii. Prin urmare, presiunea sistolică apicală are valoarea de numai 10 mmHg (25 mmHg la nivelul inimii din care se scad 15 mmHg reprezentând gradientul de presiune hidrostatică). Această valoare de 10 mmHg a presiunii sistolice apicale este superioară presiunii aerului alveolar (0 mmHg), astfel încât există flux sangvin prin capilarele pulmonare apicale în cursul sistolei cardiace. În schimb, în cursul diastolei, presiunea diastolică de 8 mmHg la nivelul inimii nu este suficient de mare pentru a împinge sângele împotriva gradientului de presiune hidrostatică de 15 mmHg necesar pentru a putea produce un flux capilar diastolic. În consecință, fluxul sangvin este intermitent la nivelul segmentelor apicale, producându-se în cursul sistolei și încetând în cursul diastolei; mai este denumit și *flux sangvin de zonă 2*. Pentru un plămân normal, fluxul sangvin de zonă 2 începe la aproximativ 10 cm deasupra nivelului mediu al inimii și continuă spre vârfurile pulmonare.

În porțiunile inferioare ale plămânilor, de la aproximativ 10 cm deasupra nivelului inimii și până la bazele pulmonare, presiunea arterială pulmonară se menține, atât în sistolă cât și în diastolă, mai mare decât valoarea presiunii aerului alveolar (0 mmHg). Prin urmare, există un flux continuu prin capilarele alveolare, denumit și *flux sangvin de zonă 3*. De asemenea, în clinostatism, porțiunile pulmonare se găsesc la cel mult câțiva centrimetri deasupra nivelului inimii. În acest caz, fluxul sangvin pulmonar al unui individ normal este în întregime de tip zonă 3, inclusiv la nivelul apexurilor pulmonare.

Fluxul sangvin de zonă 1 apare doar în condiții patologice. Fluxul sangvin de zonă 1, care înseamnă lipsa fluxului sangvin în toate fazele ciclului cardiac, apare fie ca urmare a scăderii presiunii arteriale sistolice la nivel pulmonar, fie când presiunea alveolară crește prea mult pentru a permite flux sangvin. De exemplu, dacă o persoană aflată în ortostatism respiră împotriva unei presiuni aerice pozitive astfel încât presiunea aerului intra-alveolar este cu cel puțin 10 mmHg mai mare decât valoarea normală dar presiunea arterială sistolică la nivel pulmonar se menține normală, este firească apariția unui flux de zonă 1 – absența fluxului sangvin – la vârful plămânilor. Altă situație în care se produce fluxul sangvin de zonă 1 se referă la persoanele aflate în ortostatism, a căror presiune arterială sistolică la nivel pulmonar scade extrem de mult, după poate apărea după hemoragii severe.

Efortul fizic crește fluxul sangvin în toate segmentele plămânilor. Revenind la **Figura 30-3**, se observă creșterea fluxului sangvin în toate segmentele plămânilor în timpul unui efort fizic. Un argument major pentru creșterea fluxului sangvin este că presiunile vasculare la nivel pulmonar cresc suficient de mult în timpul efortului fizic și transformă apexurile pulmonare dintr-o zonă tip 2 într-o zonă tip 3 de flux pulmonar.

DEBITUL CARDIAC CRESCUT ÎN EFORTUL FIZIC INTENS ESTE ÎN MOD NORMAL DISTRIBUIT ADAPTATIV DE CIRCULAȚIA PULMONARĂ FĂRĂ CREȘTERI MARI ALE PRESIUNII ARTERIALE PULMONARE

În efortul fizic intens, fluxul sangvin pulmonar crește de patru până la șapte ori. Plămânii preiau acest flux suplimentar

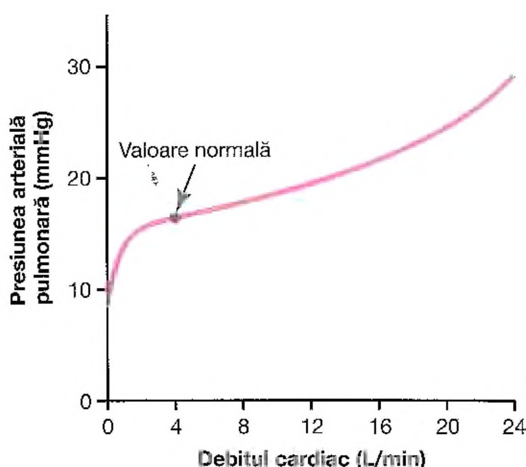


Figura 30-5. Efectul creșterii debitului cardiac asupra presiunii arteriale pulmonare medii în condiții de efort.

în trei moduri: (1) prin creșterea și uneori chiar triplarea numărului de capilare funcționale; (2) prin dilatarea tuturor capilarelor și creșterea de cel puțin două ori a ratei fluxului sangvin prin fiecare capilar; și (3) prin creșterea presiunii arteriale pulmonare. În mod normal, primele două modificări scad rezistența vasculară pulmonară într-o asemenea măsură încât presiunea arterială pulmonară crește foarte puțin, inclusiv în timpul unui efort fizic maximal. Acest fenomen este prezentat în **Figura 30-5**.

Capacitatea plămânilor de a prelua flux sangvin semnificativ crescut în condiții de efort fizic fără creșterea presiunii arteriale pulmonare conservă energia inimii drepte. Această capacitate a plămânilor previne creșterea marcată a presiunii din capilarele pulmonare și dezvoltarea edemului pulmonar.

FUNCȚIONAREA CIRCULAȚIEI PULMONARE ÎN CONDIȚIILE CREȘTERII PRESIUNII ATRIALE STÂNGI CA URMARE A INSUFICIENȚEI CARDIACE STÂNGI

Presiunea în atriul stâng la un subiect sănătos nu depășește aproape niciodată valoarea de +6 mmHg, nici măcar în timpul unui efort fizic extenuant. Aceste variații reduse ale presiunii din atriul stâng nu au aproape nicio influență asupra funcției circulației pulmonare, deoarece produc, de fapt, destinderea venulelor pulmonare și deschiderea unui număr suplimentar de capilare, astfel încât circulația sângelui prin arterele pulmonare se face la fel de ușor.

Când însă se instalează insuficiența inimii stângi, sângele începe să se acumuleze în atriul stâng. În consecință, presiunea în atriul stâng poate crește ocazional de la valoarea normală de 1-5 mmHg până la 40–50 mmHg. Creșterea inițială a presiunii atriale, până la aproximativ 7 mmHg, are un efect redus asupra funcționării circulației pulmonare. Când presiunea în atriul stâng depășește pragul de 7-8 mmHg, creșterile suplimentare ale acesteia determină creșteri similare ale presiunii arteriale pulmonare și astfel generează creșterea concomitentă a efortului inimii drepte. Orice creștere a presiunii în atriul stâng mai mare de 7-8 mmHg induce creșterea aproape similară a presiunii capilare. Când presiunea depășește valoarea de 30 mmHg și produce creșteri similare ale presiunii capilare, este foarte probabilă dezvoltarea edemului pulmonar, după cum se va detalia ulterior în acest capitol.

DINAMICA VASELOR CAPILARE PULMONARE

Schimbul gazos între aerul alveolar și sângele din capilarele pulmonare constituie subiectul următorului capitol. Totuși, în acest context trebuie subliniat că pereții alveolari sunt mărginiți de foarte multe capilare care în cele mai multe locuri sunt atât de apropiate unele de altele încât se ating. De aceea, se afirmă deseori că sângele capilar ce curge la nivelul pereților alveolari constituie mai degrabă o "peliculă de sânge" decât capilare individuale.

Presiunea din capilarele pulmonare. Nu există metode de măsurare directă a presiunii din capilarele pulmonare. Cu toate acestea, tehnica de măsurare "izogravimetrică" a presiunii din capilarele pulmonare, folosind o metodologie descrisă în Capitolul 16, a furnizat valoarea de 7 mmHg. Probabil, această valoare este aproximativ corectă; ținând cont că presiunea medie din atriul stâng este de 2 mmHg și presiunea medie din sistemul arterial pulmonar este de numai 15 mmHg, rezultă că presiunea medie din capilarul pulmonar trebuie să se situeze între aceste două limite.

Durata staționării sângelui în capilarele pulmonare. Calculele având la bază studiul histologic al suprafeței totale de secțiune a tuturor capilarelor pulmonare arată că, în condițiile unui debit cardiac normal, durata necesară sângelui pentru a străbate capilarele pulmonare este de aproximativ 0,8 secunde. Când debitul cardiac crește, acest interval se scurtează la 0,3 secunde. Scurtarea acestui interval ar fi și mai pronunțată în absența deschiderii unui număr suplimentar de capilare, care în mod normal sunt colabate, pentru a prelua fluxul sangvin crescut. Astfel, în numai o fracțiune de secundă, sângele care străbate capilarele alveolare devine oxigenat, iar excesul de dioxid de carbon este eliminat.

SCHIMBUL CAPILAR DE LICHIDE LA NIVEL PULMONAR ȘI DINAMICA LICHIDULUI INTERSTIȚIAL PULMONAR

Dinamica schimbului lichidian la nivelul membranelor capilare pulmonare este identică din punct de vedere *calitativ* cu cea din țesuturile periferice. Cu toate acestea, din punct de vedere *cantitativ* există unele deosebiri importante, după cum urmează:

1. Presiunea din capilarele pulmonare are valori scăzute, de aproximativ 7 mmHg, spre deosebire de presiunea capilară funcțională din țesuturile periferice, ale cărei valori sunt mai ridicate, de aproximativ 17 mmHg.

2. Presiunea lichidului interstițial pulmonar este ușor mai negativă comparativ cu presiunea țesutului subcutanat periferic. (Această presiune a fost determinată prin două metode: cu ajutorul unei micropipete inserate în interstițiul pulmonar, valoarea măsurată fiind de aproximativ -5 mmHg, și prin măsurarea presiunii de absorbție a lichidului din alveole, valoarea obținută fiind de aproximativ -8 mmHg.)
3. Presiunea coloid-osmotică a lichidului interstițial pulmonar este de aproximativ 14 mmHg, în comparație cu valoarea presiunii coloid-osmotice din țesuturile periferice care este mai puțin ca jumătate.
4. Pereții alveolari sunt extrem de subțiri, iar epiteliul alveolar care acoperă suprafețele alveolare este atât de fragil, încă orice valoare pozitivă a presiunii interstițiale mai mare decât presiunea aerului alveolar (mai mare de 0 mmHg) îl poate rupe, generând inundarea alveolelor cu lichid interstițial.

În cele ce urmează, se va explica modul în care aceste diferențe cantitative influențează dinamica lichidului interstițial pulmonar.

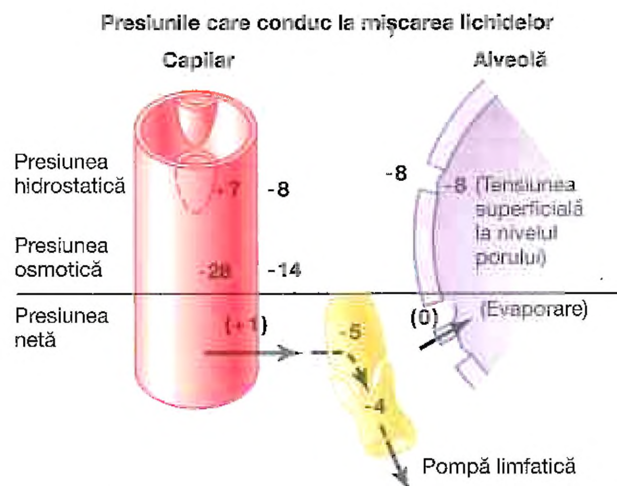


Figura 30-6. Forțele hidrostatică și osmotică în mmHg la nivelul membranei capilare (în partea stângă) și al membranei alveolare (în partea dreaptă) pulmonare. De asemenea este ilustrat și capătul terminal al unui vas limfatic (în centrul imaginii), care drenează lichidul din spațiile interstițiale.

Interrelațiile dintre presiunea lichidului interstițial și alte presiuni pulmonare. **Figura 30-6** prezintă un capilar pulmonar, o alveolă pulmonară și un capilar limfatic care drenează spațiul interstițial dintre sângele capilar și alveolă. La nivelul membranei capilarului sangvin se remarcă următorul echilibru de forțe:

	mmHg
Forțele care tind să deplaseze lichidul în exteriorul capilarelor, în interstițiul pulmonar:	
Presiunea capilară	7
Presiunea coloid-osmotică a lichidului interstițial	14
Presiunea negativă a lichidului interstițial	8
TOTAL FORȚĂ ORIENTATĂ SPRE EXTERIOR	29
Forțele care tind să determine absorbția lichidului în capilare:	
Presiunea coloid-osmotică a plasmei	28
TOTAL FORȚĂ ORIENTATĂ SPRE INTERIOR	28

Prin urmare, cuantumul forțelor orientate în mod normal spre exteriorul capilarului este ușor mai mare decât suma forțelor orientate spre interiorul capilarului și determină o presiune medie de filtrare la nivelul membranei capilarului pulmonar care poate fi calculată în felul următor:

	mmHg
Total forțe orientate spre exterior	+29
Total forțe orientate spre interior	−28
PRESIUNE MEDIE DE FILTRARE	+1

Această presiune de filtrare produce un flux redus dar continuu de lichid din capilarele pulmonare în spațiile interstițiale și, cu excepția unei cantități reduse care se evaporă la nivel alveolar, acest lichid este pompat înapoi în circulație pe calea sistemului limfatic pulmonar.

Presiunea negativă a lichidului interstițial și mecanismul prin care alveolele sunt menținute "uscate". Ce împiedică umplerea alveolelor cu lichid interstițial în condiții fiziologice? Dacă se ține cont de faptul că vasele capilare și sistemul limfatic pulmonar mențin, în mod normal, o *presiune* ușor *negativă* în spațiile interstițiale, rezultă destul de clar că, în cazul apariției unor cantități suplimentare de lichid în alveole, acestea vor fi sucționate mecanic în interstițiul pulmonar prin micile breșe dintre celulele epiteliale alveolare. Ulterior, excesul de lichid este drenat de către limfaticele pulmonare. Astfel, în condiții normale, alveolele sunt menținute "uscate", cu excepția unei cantități mici de lichid care se scurge din epiteliu pe suprafețele alveolare cu scopul umectării acestora.

Edemul pulmonar

Edemul pulmonar se produce în același mod ca și edemul localizat în altă parte a corpului. Orice factor care crește filtrarea de fluid în afara capilarelor pulmonare sau împiedică funcția limfaticelor pulmonare și provoacă creșterea presiunii lichidului interstițial pulmonar de la valori negative la valori pozitive, va conduce la umplerea rapidă a spațiilor interstițiale și a alveolelor cu volume mari de lichid liber.

Cele mai frecvemte cauze ale edemului pulmonar sunt următoarele:

1. Insuficiența cardiacă stângă sau boala valvei mitrale, care generează creșteri semnificative ale presiunii venoase și capilare pulmonare, urmate de inundarea spațiilor interstițiale și ale alveolelor.
2. Lezarea membranelor capilarelor sangvine pulmonare produsă de infecții (de exemplu, o pneumonie) sau prin inhalarea de gaze toxice (cum ar fi clorul și dioxidul de sulf). Fiecare dintre aceste mecanisme determină pierderea de lichid și proteine plasmatice din capilare în spațiile interstițiale și în alveole.

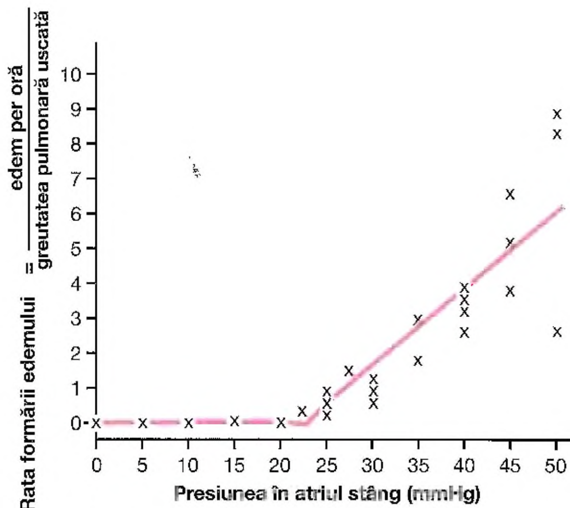


Figura 30-7. Rata pierderilor de lichid în țesuturile pulmonare în condițiile creșterii presiunii în atriul stâng (și a presiunii din capilarele pulmonare). *(După Guyton AC, Lindsey AW: Effect of elevated left atrial pressure and decreased plasma protein concentration on the development of pulmonary edema. Circ Res 7:649, 1959).*

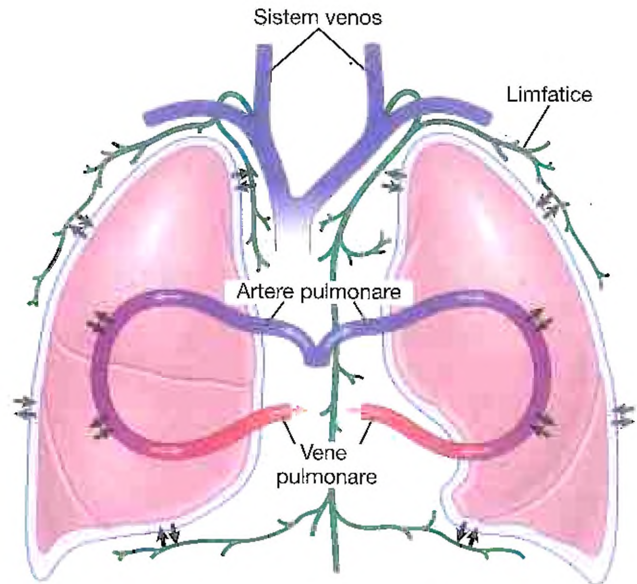


Figura 30-8. Dinamica schimbului lichidian la nivelul spațiului pleural.

"Factorul de siguranță împotriva edemului pulmonar." Experimentele efectuate la animale de laborator au demonstrat că, în mod normal, presiunea din capilarele pulmonare trebuie să atingă o valoare cel puțin egală cu presiunea coloid-osmotică a plasmei din interiorul capilarelor pentru a putea conduce la apariția unui edem pulmonar important. Spre exemplu, **Figura 30-7** ilustrează modul în care creșterea valorilor presiunii atriale stângi produce creșterea incidenței formării edemului pulmonar la câine. Trebuie subliniat că ori de câte ori presiunea în atriul stâng înregistrează valori crescute, presiunea din capilarele pulmonare are o valoare cu 1-2 mmHg mai mare decât presiunea atrială stângă. În cadrul experimentelor menționate, odată cu creșterea presiunii în atriul stâng peste 23 mmHg (inducând creșterea presiunii din capilarele pulmonare la valori mai mari de 25 mmHg), lichidul începea să se acumuleze în plămâni. Această acumulare de lichid se produce mult mai rapid în cazul creșterii suplimentare a presiunii capilare. Presiunea coloid-osmotică a plasmei în cursul desfășurării acestor experimente avea o valoare critică de 25 mmHg. În consecință, la om, a cărui presiune coloid-osmotică a plasmei are în mod normal valoarea de 28 mmHg, se poate deduce că presiunea din capilarele pulmonare trebuie să crească de la valoarea normală de 7 mmHg la o valoare de peste 28 mmHg pentru a putea conduce la apariția edemului pulmonar; rezultă așadar o diferență de 21 mmHg, care constituie un adevărat *factor de protecție împotriva edemului pulmonar.*

Factorul de protecție în afecțiuni cronice. În condițiile menținerii presiunii din capilarele pulmonare la valori crescute timp îndelungat (cel puțin 2 săptămâni), plămânii capătă o rezistență mult mai mare împotriva edemului pulmonar deoarece vasele limfatice se dilată foarte mult, iar capacitatea acestora de a drena lichidul din spațiile interstițiale crește de aproximativ 10 ori. Astfel se explică de ce în cazul pacienților cu stenoză mitrală s-au înregistrat valori de 40-45 mmHg ale presiunii din capilarele pulmonare, dar neînsoțite de edem pulmonar letal.

Rapiditatea evoluției letale în edemul pulmonar acut. Când presiunea din capilarele pulmonare crește la o valoare sensibil mai mare decât nivelul factorului de protecție, evoluția poate fi către edem pulmonar letal în decurs de câteva ore sau chiar în decurs de 20-30 de minute dacă presiunea capilară crește cu 25-30 mmHg peste valoarea factorului de protecție. Astfel, în insuficiența cardiacă stângă acută, în care presiunea din capilarele pulmonare crește ocazional la 50 mmHg, decesul se instalează în mai puțin de 30 de minute din cauza edemului pulmonar acut.

LICHIDUL DIN CAVITATEA PLEURALĂ

Mișcările de expansiune și retracție pulmonară din timpul respirației normale presupun alunecarea plămânilor înapoi și înainte în interiorul cavității pleurale. Pentru a facilita aceste mișcări, între pleura parietală și pleura viscerală există un strat subțire de lichid mucos.

Figura 30-8 prezintă dinamica schimbului lichidian de la nivelul spațiului pleural. Pleura este o membrană seroasă poroasă de origine mezenchimală, prin care cantități mici de lichid interstițial transsudează în mod continuu în spațiul pleural. Lichidul transsudat conține proteine tisulare, fapt care determină aspectul mucos al lichidului pleural și care permite alunecarea extrem de facilă a plămânilor în timpul mișcărilor pulmonare.

În mod normal, cantitatea totală de lichid din fiecare cavitate pleurală este redusă, fiind de numai câțiva mililitri. În cazul în care această cantitate devine mai mult decât suficientă și amenință să inunde cavitatea pleurală, excesul de lichid este pompat pe calea limfaticelor care se deschid direct din cavitatea pleurală în (1) mediastin, (2) fața

superioară a diafragmului și (3) suprafețele laterale ale pleurei parietale. Prin urmare, *spațiul pleural* – adică spațiul dintre pleura parietală și pleura viscerală – este considerat un *spațiu virtual* deoarece în mod normal este atât de îngust, încât nu poate constitui un spațiu fizic în adevăratul sens al cuvântului.

"Presiunea negativă" a lichidului pleural. Prezența unei forțe negative în exteriorul plămânilor este permanent necesară pentru a-i menține în expansiune. Această forță negativă este consecința presiunii negative care există în mod normal în spațiul pleural. Această presiune negativă este generată în principal ca urmare a drenajului lichidului pleural pe calea limfaticelor (ce reprezintă și sursa presiunilor negative existente în majoritatea spațiilor interstițiale ale corpului). Din cauza tendinței normale de colabare a plămânilor, care este de aproximativ -4 mmHg, presiunea lichidului pleural trebuie să fie în permanență cel puțin egală cu -4 mmHg pentru a menține expansiunea pulmonară. Măsurătorile efectuate au indicat că presiunea pleurală are în mod obișnuit o valoare de aproximativ -7 mmHg, ceea ce înseamnă că este cu câțiva milimetri coloană de mercur mai negativă decât presiunea de colabare a plămânilor. În concluzie, presiunea negativă a lichidului pleural este cea care menține, în mod normal, plămânii atașați la pleura parietală a cavității toracice, în afară de stratul extrem de subțire de lichid mucos ce are rol lubrifiant.

Revărsatul pleural – acumularea unei cantități semnificative de lichid liber în spațiul pleural. Revărsatul pleural este analog lichidului din edemele tisulare, deci poate fi considerat un "edem al cavității pleurale". Cauzele care stau la baza apariției revărsatului pleural sunt aceleași cauze întâlnite în edemele cu localizări în diferite țesuturi (aspecte discutate în Capitolul 25) și includ (1) blocarea drenajului limfatic al cavității pleurale; (2) insuficiența cardiacă, în măsură să determine creșterea presiunilor din capilarele pulmonare și periferice și să conducă la transsudarea unor cantități excesive de lichid în cavitatea pleurală; (3) scăderea marcată a presiunii coloid-osmotice a plasmei, care permite transsudarea unor cantități excesive de lichid; și (4) infecția sau alți factori care produc inflamația suprafețelor cavității pleurale care crește permeabilitatea membranelor capilare și permit inundarea cavității pleurale cu lichid și proteine plasmatice.

Bibliografie

Bärtsch P, Swenson ER: Clinical practice: Acute high-altitude illnesses. N Engl J Med. 368:2294, 2013.

Bogaard HJ, Abe K, Vonk Noordegraaf A, Voelkel NF: The right ventricle under pressure: cellular and molecular mechanisms of right-heart failure in pulmonary hypertension. Chest 135:794, 2009.

Effros RM, Parker JC: Pulmonary vascular heterogeneity and the Starling hypothesis. Microvasc Res 78:71, 2009.

Guyton AC, Lindsey AW: Effect of elevated left atrial pressure and decreased plasma protein concentration on the development of pulmonary edema. Circ Res 7:649, 1959.

Herold S, Gabrielli NM, Vadász I: Novel concepts of acute lung injury and alveolar-capillary barrier dysfunction. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 305:L665, 2013.

Hopkins SR, Wielpütz MO, Kauczor HU: Imaging lung perfusion. J Appl Physiol 113:328, 2012.

Hoschele S, Mairbaurl H: Alveolar flooding at high altitude: failure of reabsorption? News Physiol Sci 18:55, 2003.

Hughes M, West JB: Gravity is the major factor determining the distribution of blood flow in the human lung. J Appl Physiol 104: 1531, 2008.

Lai-Fook SJ: Pleural mechanics and fluid exchange. Physiol Rev 84: 385, 2004.

Michelakis ED, Wilkins MR, Rabinovitch M: Emerging concepts and translational priorities in pulmonary arterial hypertension. Circulation 118:1486, 2008.

Naeije R, Chesler N: Pulmonary circulation at exercise. Compr Physiol 2:711, 2012.

Parker JC: Hydraulic conductance of lung endothelial phenotypes and Starling safety factors against edema. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 292:L378, 2007.

Sylvester JT, Shimoda LA, Aaronson PI, Ward JP: Hypoxic pulmonary vasoconstriction. Physiol Rev 92:367, 2012.

Townsley MI: Structure and composition of pulmonary arteries, capillaries, and veins. Compr Physiol 2:675, 2012.

West JB: Role of the fragility of the pulmonary blood-gas barrier in the evolution of the pulmonary circulation. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 304:R171, 2013.

Principiile schimbului gazos; difuziunea oxigenului și a dioxidului de carbon prin membrana respiratorie

După ce alveolele sunt ventilate cu aer proaspăt, următoarea etapă a procesului respirator este reprezentată de *difuziunea* oxigenului (O_2) din alveole în sângele pulmonar și de difuziunea dioxidului de carbon (CO_2) în direcție opusă, adică eliminarea acestuia din sânge în alveole. Difuziunea constă din mișcarea aleatorie a moleculelor, care au traiectorii în toate direcțiile prin membrana respiratorie și fluidele adiacente. Cu toate acestea, fiziologia respirației nu studiază doar mecanismul de bază prin care se produce difuziunea, ci și *rata* de producere a acesteia; aceasta constituie o problemă mult mai complicată, care necesită aprofundarea aspectelor fizice ale difuziunii și ale schimbului gazos.

Particularitățile fizice ale difuziunii gazelor și presiunile parțiale ale gazelor

Bazele moleculare ale difuziunii gazelor

Toate gazele care constituie obiectul de studiu al fiziologiei respirației sunt, de fapt, simple molecule care se mișcă liber unele în raport cu altele prin difuziune. Acest fapt este valabil și pentru alte gaze dizolvate în lichidele și țesuturile organismului.

Pentru producerea difuziunii este necesară o sursă de energie. Această sursă este reprezentată de energia cinetică a moleculelor aflate în mișcare. Exceptând situațiile în care temperatura ajunge la valoarea zero absolut, toate moleculele, indiferent de structura chimică, se găsesc într-o permanentă mișcare. În cazul moleculelor libere, neatașate fizic altor molecule, mișcarea se face liniar și la viteze mari, până când acestea se lovesc de alte molecule. Ulterior, moleculele libere își schimbă direcția de mișcare și se vor deplasa liniar până când vor lovi, din nou, alte molecule. În acest mod, moleculele se mișcă rapid și aleator unele în raport cu altele.

Difuziunea netă a unui gaz într-o singură direcție – efectul gradientului de concentrație. Dacă o cameră cu gaz sau o soluție prezintă o concentrație crescută a unui anumit gaz într-un capăt al camerei și o concentrație scăzută a aceluiași gaz în celălalt capăt, după cum se observă în **Figura 40-1**, atunci se produce difuziunea netă a gazului din zona de concentrație crescută spre zona de concentrație redusă. Explicația este evidentă: în capătul A al camerei există mult mai multe molecule care difuzează spre capătul B comparativ cu numărul de molecule din capătul B, care difuzează în direcție opusă. Prin urmare, ratele difuziunii în fiecare dintre cele două direcții sunt proporțional diferite, după cum demonstrează și lungimile diferite ale săgeților din figură.

Presiunile gazelor dintr-un amestec gazos – "presiunea parțială a fiecărui gaz"

Presiunea este rezultatul numeroaselor impacturi dintre moleculele aflate în mișcare și o anumită suprafață. În consecință, în orice moment, presiunea gazului care acționează la nivelul suprafețelor căilor respiratorii și ale alveolelor este proporțională cu suma forțelor de impact ale tuturor moleculelor de gaz care se lovesc cu suprafețele menționate. Aceasta înseamnă că *presiunea și concentrația moleculelor de gaz sunt direct proporționale.*

În fiziologia respirației se lucrează cu amestecuri de gaze, în special *oxigen, azot* și *dioxid de carbon*. Rata difuziunii fiecăruia dintre aceste gaze este direct proporțională cu presiunea determinată de fiecare gaz în parte și care este denumită *presiunea parțială* a gazului respectiv. Conceptul de presiune parțială este explicat în rândurile de mai jos.

În cazul aerului, care conține aproximativ 79% azot și 21% oxigen, presiunea totală a acestui amestec la nivelul mării are o valoare medie de 760 mmHg. Din descrierea anterioară a bazei moleculare a presiunii, reiese clar că fiecare dintre gazele unui amestec contribuie la presiunea totală direct proporțional cu valoarea concentrației sale. Prin urmare, o proporție de 79% din 760 mmHg este produsă de către azot (600 mmHg) și o proporție de 21% de către oxigen (160 mmHg). Deci, "presiunea parțială" a azotului din amestec este egală cu 600 mmHg, iar "presiunea parțială" a oxigenului din amestec este egală cu 160 mmHg; presiunea totală a gazelor din amestec este de 760 mmHg și reprezintă suma presiunilor parțiale ale gazelor componente. Presiunile parțiale ale gazelor care compun un amestec sunt reprezentate prin simboluri de tipul P_{O_2}, P_{CO_2}, P_{N_2}, P_{He} și așa mai departe.

Presiunile gazelor dizolvate în apă și țesuturi

Gazele dizolvate în apă sau în țesuturile organismului exercită de asemenea presiune, deoarece moleculele de gaz dizolvate se mișcă aleator și posedă energie cinetică. Mai mult, când gazul dizolvat în lichid întâlnește o suprafață, cum ar fi membrana celulară, acesta exercită o presiune parțială proprie asemănător gazului aflat în stare gazoasă. Presiunile parțiale ale fiecăruia dintre gazele dizolvate sunt reprezentate prin aceleași simboluri corespunzătoare presiunilor parțiale ale gazelor aflate în stare gazoasă, respectiv P_{O_2}, P_{CO_2}, P_{N_2}, P_{He} și așa mai departe.

Factorii care determină presiunea parțială a unui gaz dizolvat într-un lichid. Presiunea parțială a unui gaz dizolvat într-o soluție este determinată nu doar de concentrația gazului respectiv, ci și de *coeficientul* său *de solubilitate*. Cu alte cuvinte,

unele tipuri de molecule, în special dioxidul de carbon, sunt atrase fizic sau chimic de moleculele de apă, în timp ce altele sunt respinse. Când moleculele de gaz sunt atrase de moleculele de apă, gazul se dizolvă în proporție mai mare fără creșterea excesivă a presiunii parțiale în soluție. În contrast, în cazul moleculelor care sunt respinse, se va dezvolta o presiune parțială mai mare cu mai puține molecule dizolvate. Aceste relații sunt exprimate prin următoarea formulă, care definește *legea lui Henry*:

$$\text{Presiunea parțială} = \frac{\text{Concentrația gazului dizolvat}}{\text{Coeficientul de solubilitate}}$$

Dacă presiunea parțială este exprimată în atmosfere (o atmosferă este egală cu 760 mmHg) și concentrația ca volumul de gaz dizolvat în unitatea de volum de apă, se obțin următoarele valori ale coeficienților de solubilitate corespunzători gazelor respiratorii importante, în condiții de normotermie:

Oxigen	0,024
Dioxid de carbon	0,57
Monoxid de carbon	0,018
Azot	0,012
Heliu	0,008

Din acest tabel rezultă ca CO_2 este de 20 de ori mai solubil decât O_2. Prin urmare, presiunea parțială a CO_2 (pentru o concentrație dată) este mai mică decât a douăzecea parte din presiunea parțială a O_2.

Difuziunea gazelor între starea gazoasă de la nivel alveolar și starea dizolvată din sângele pulmonar. Presiunea parțială a fiecărui gaz component al amestecului respirator de la nivel alveolar tinde să forțeze solubilizarea gazului respectiv în sângele capilarelor alveolare. În sens invers, moleculele aceluiași gaz care sunt deja dizolvate în sânge se mișcă aleator în sânge, iar unele dintre acestea scapă înapoi în alveole. Rata acestor scăpări depinde direct proporțional de presiunea parțială a acestor molecule în sânge.

Ce anume dictează sensul în care se va produce *difuziunea netă* a gazului? Răspunsul este că difuziunea netă este determinată de diferența dintre cele două presiuni parțiale. Dacă presiunea parțială este mai mare în starea gazoasă de la nivel alveolar, cum se întâmplă normal în cazul oxigenului, atunci un număr mai mare de molecule va difuza în sânge decât în alte direcții. În schimb, dacă presiunea parțială a gazului este mai mare în starea dizolvată din sânge, cum se întâmplă normal în cazul CO_2, atunci difuziunea netă va fi orientată către starea gazoasă de la nivel alveolar.

Presiunea vaporilor de apă

Dacă se inspiră aer neumidificat în căile respiratorii, se produce evaporarea imediată a apei de pe suprafețele acestor căi, ceea ce umidifică aerul. Acest fenomen are loc ca urmare a faptului că moleculele de apă, asemănător diferitelor molecule ale gazelor dizolvate, se evaporă de pe suprafața apei și ajung în stare gazoasă. Presiunea parțială pe care moleculele de apă o exercită în vederea evaporării de pe suprafața apei este denumită *presiunea vaporilor* de apă. În condiții de normotermie, adică 37°C, valoarea acestei presiuni este de 47 mmHg. Așadar, după umidificarea completă a amestecului gazos – cu alte cuvinte, odată ce amestecul gazos este în "echilibru" cu apa – presiunea parțială a vaporilor de apă din amestecul gazos este de 47 mmHg. Asemănător altor presiuni parțiale, presiunea parțială a vaporilor de apă este reprezentată prin simbolul P_{H_2O}.

Presiunea vaporilor de apă depinde în întregime de temperatura apei. Cu cât temperatura apei este mai mare, cu atât va fi mai mare activitatea cinetică a moleculelor de apă și, în consecință, cu atât va crește și posibilitatea ca moleculele de apă să se evapore de pe suprafața apei și să ajungă în stare gazoasă. De exemplu, presiunea vaporilor de apă la 0°C este de 5 mmHg, iar la 100°C este de 760 mmHg. Însă cel mai important lucru care trebuie reținut este valoarea presiunii vaporilor de apă la temperatura corpului, adică 47 mmHg. Această valoare va fi frecvent menționată în cele ce urmează.

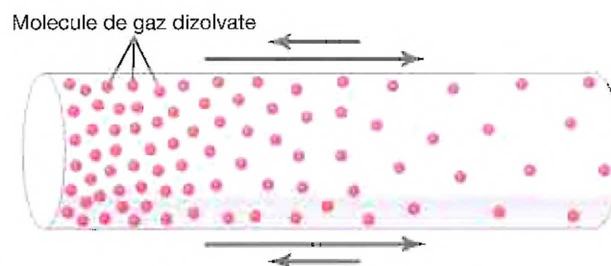


Figura 40-1. Difuziunea oxigenului dintr-un capăt al camerei în celălalt. Diferența dintre lungimile săgeților reprezintă *difuziunea netă*.

GRADIENTUL PRESIONAL DETERMINĂ DIFUZIUNEA NETĂ A GAZELOR PRIN LICHIDE

Din discuția anterioară reiese faptul că atunci când presiunea parțială a unui gaz este mai mare într-o zonă comparativ cu o altă zonă, se produce o difuziune netă din zona cu presiune crescută spre zona cu presiune redusă. De exemplu, revenind la **Figura 40-1**, se poate spune că moleculele din zona cu presiune crescută, fiind mai numeroase, vor avea o probabilitate statistică mult mai mare de a se mișca aleator în zona cu presiune scăzută spre deosebire de moleculele care tind să se deplaseze în altă direcție. Cu toate acestea, unele molecule trec aleator din zona cu presiune scăzută în zona cu presiune crescută. Prin urmare, *difuziunea netă* a gazului din zona cu presiunea crescută spre zona cu presiunea scăzută este egală cu *diferența* dintre numărul moleculelor care se deplasează în această direcție și numărul moleculelor care se deplasează în direcție opusă; aceasta este proporțională cu diferența dintre presiunile parțiale ale gazelordin aceste două zone, fiind denumită *gradientul presional care produce difuziunea*.

Cuantificarea ratei nete a difuziunii prin lichide. În plus față de gradientul presional, există alți câțiva factori care influențează rata difuziunii gazoase printr-un lichid. Aceștia sunt: (1) solubilitatea gazului în lichidul respectiv, (2) suprafața de secțiune transversală a lichidului, (3) distanța de-a lungul căreia se produce difuziunea gazului, (4) greutatea moleculară a gazului și (5) temperatura lichidului. În organism, temperatura rămâne relativ constantă și, de regulă, nu este luată în considerare.

Cu cât solubilitatea gazului este mai mare, cu atât este mai mare numărul moleculelor care pot difuza la o anumită valoare a gradientului presional. Cu cât aria de secțiune transversală a căii de difuziune este mai mare, cu atât numărul total al moleculelor care difuzează este mai mare. În mod contrar, cu cât distanța pe care se produce difuziunea moleculelor este mai mare, cu atât va fi mai lungă durata necesară acestor molecule pentru a difuza de-a lungul întregii distanțe. În cele din urmă, cu cât crește viteza mișcării cinetice a moleculelor, care este invers proporțională cu rădăcina pătrată a greutății moleculare, cu atât crește rata de difuziune a gazului. Toți acești factori pot fi incluși într-o singură formulă, după cum urmează:

$$D \propto \frac{\Delta P \times A \times S}{d \times \sqrt{MW}}$$

unde D reprezintă rata difuziunii, ΔP reprezintă diferența dintre presiunile parțiale la cele două capete ale căii de difuziune, A reprezintă aria de secțiune transversală a căii de difuziune, S reprezintă solubilitatea gazului, d reprezintă distanța pe care se produce difuziunea, iar MW reprezintă greutatea moleculară a gazului.

Din formula prezentată anterior este evident că proprietățile gazului condiționează doi factori ai formulei: solubilitatea și greutatea moleculară. Acești doi factori determină împreună *coeficientul de difuziune al gazului*, care este direct proporțional cu $S/\sqrt{MW}$; cu alte cuvinte, ratele relative la care vor difuza diferite gaze la nivele de presiuni parțiale egale depind direct proporțional de coeficienții de difuziune ai gazelor respective. Presupunând că valoarea coeficientului de difuziune al oxigenului este egală cu 1, valorile *relative* ale coeficienților de difuziune ai diferitelor gaze cu importanță respiratorie dizolvate în lichidele corpului sunt următoarele:

Oxigen	1
Dioxid de carbon	20,3
Monoxid de carbon	0,81
Azot	0,53
Heliu	0,95

Difuziunea gazelor prin țesuturi

Gazele care prezintă importanță pentru respirație sunt foarte solubile în lipide și, în consecință, sunt foarte solubile în membranele celulare. Datorită acestei proprietăți, la nivelul țesuturilor cinetica gazelor este limitată de rata difuziunii acestora prin apa tisulară și nu prin membranele celulare. Prin urmare, difuziunea gazelor prin țesuturi, inclusiv difuziunea prin membranele respiratorii, este aproximativ egală cu difuziunea gazelor prin apă, ale cărei valori au fost prezentate în tabelul anterior.

COMPOZIȚIA AERULUI ALVEOLAR ȘI A AERULUI ATMOSFERIC DIFERĂ

Aerul alveolar nu are aceleași concentrații de gaze ca și aerul atmosferic (**Tabelul 40-1**). Există câteva explicații pentru aceste diferențe. În primul rând, aerul alveolar esre înlocuit numai parțial cu aerul atmosferic în cursul fiecărei respirații. În al doilea rând, O_2 este absorbit în mod constant din aerul alveolar în sângele pulmonar. În al treilea rând, dioxidul de carbon difuzează în mod constant din sângele pulmonar în alveole. Și în al patrulea rând, aerul atmosferic uscat care pătrunde în căile respiratorii este umidificat înainte de a ajunge în alveole.

UMIDIFICAREA AERULUI ÎN CĂILE RESPIRATORII

Din **Tabelul 40-1** se constată faptul că aerul atmosferic este alcătuit aproape în întregime din azot și O_2; în mod normal nu conține CO_2 aproape deloc, iar vaporii de apă se găsesc în cantitate redusă. Totuși, odată pătruns în căile respiratorii, aerul atmosferic vine în contact cu lichidele care acoperă suprafețele respiratorii. Înainte de a ajunge în alveole, aerul este umidificat aproape complet.

Presiunea parțială a vaporilor de apă la o temperatură corporală normală de 37°C are valoarea de 47 mmHg și reprezintă, prin urmare, presiunea parțială a vaporilor de apă în aerul alveolar. Deoarece presiunea alveolară totală nu poate depăși presiunea atmosferică (760 mmHg la nivelul mării), vaporii de apă *diluează* toate celelalte gaze din aerul inspirat. **Tabelul 40-1** indică și faptul că umidificarea aerului diluează presiunea parțială a oxigenului la nivelul mării de la o valoare medie de 159 mmHg în aerul atmosferic la 149 mmHg în aerul umidificat; presiunea parțială a azotului este diluată de la 597 la 563 mmHg.

Tabelul 40-1 Presiunile parțiale ale gazelor respiratorii (în mmHg) în inspir și expir (la nivelul mării).

	Aer atmosferic	Aer umidificat	Aer alveolar	Aer expirat
N_2	597 (78,62)	563,4 (74,9)	569 (74,9)	566 (74,5)
O_2	159 (20,84)	149,3 (19,67)	104 (13,6)	120 (15,7)
CO_2	0,3 (0,04)	0,3 (0,04)	40 (5,3)	27 (3,6)
H_2O	3,7 (0,50)	47 (6,20)	47 (6,2)	47 (6,2)
Total	760 (100)	760 (100)	760 (100)	760 (100)

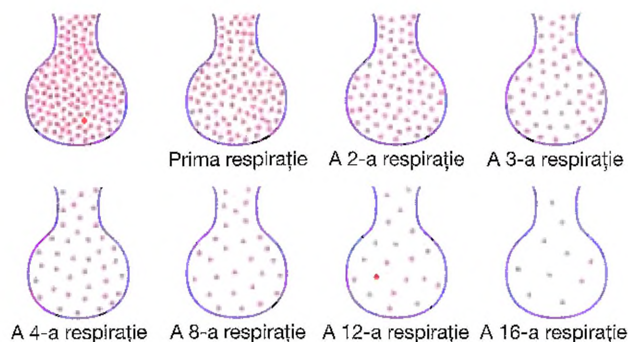


Figura 40-2. Eliminarea unui gaz dintr-o alveolă prin respirații succesive.

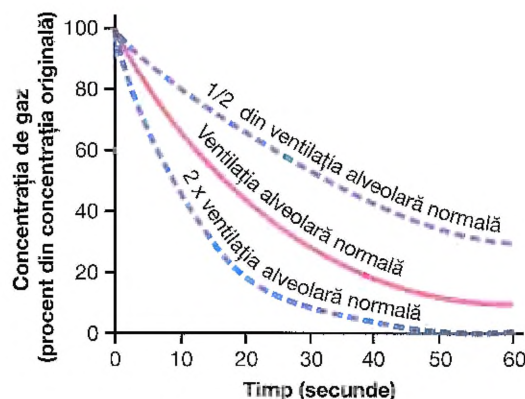


Figura 40-3. Rata eliminării excesului de gaz alveolar.

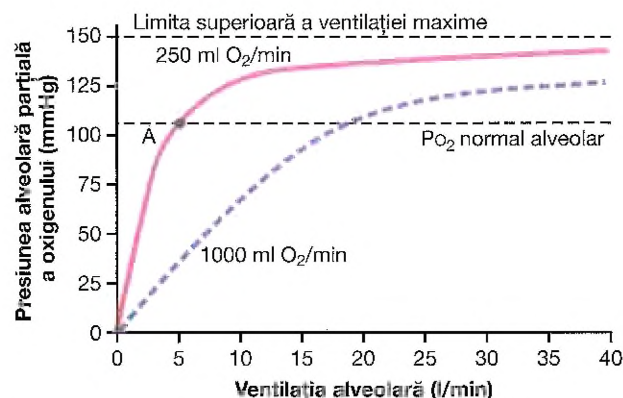


Figura 40-4. Efectul ventilației alveolare asupra presiunii parțiale a oxigenului (P_{O_2}) pentru două valori ale ratei de absorbție a oxigenului din alveole – 250 ml/min și 1000 ml/min. Punctul A marchează nivelul normal de activitate.

AERUL ALVEOLAR ESTE LENT REÎMPROSPĂTAT DE AERUL ATMOSFERIC

În Capitolul 38 s-a subliniat că, la adultul obișnuit de sex masculin, *capacitatea reziduală funcțională* a plămânilor (volumul aeric rămas în plămâni la sfârșitul unei expirații normale) măsoară aproximativ 2300 ml. Însă, o cantitate de numai 350 ml de aer proaspăt ajunge în alveole în urma fiecărei inspirații, iar prin expirație este eliminată o cantitate egală de aer alveolar deja utilizat. Prin urmare, volumul de aer alveolar înlocuit cu aer atmosferic în cursul fiecărei respirații reprezintă numai a șaptea parte din capacitatea reziduală funcțională, deci sunt necesare numeroase respirații pentru a putea înlocui cea mai mare parte a aerului alveolar. **Figura 40-2** indică rata lentă de reîmprospătare a aerului alveolar. În prima dintre alveolele prezentate în figură se observă un volum excesiv de gaz, dar nici chiar după 16 respirații excesul de gaz nu este eliminat complet din alveole.

Figura 40-3 ilustrează grafic rata eliminării normale a excesului de gaz alveolar și arată că în condițiile unei ventilații alveolare normale, aproximativ o jumătate din volumul de gaz este eliminată în decurs de 17 secunde. Când rata ventilației alveolare este egală cu jumătate din valoarea normală, o jumătate din cantitatea de gaz este eliminată în 34 de secunde; când rata ventilației alveolare este dubșă față de valoarea normală, o jumătate din cantitatea de gaz este eliminată în circa 8 secunde.

Importanța înlocuirii lente a aerului alveolar. Înlocuirea lentă a aerului alveolar prezintă o importanță particulară în prevenirea variațiilor bruște ale concentrațiilor gazelor sangvine. Acest lucru conferă o stabilitate mai mare mecanismului de control al respirației și contribuie la prevenirea creșterilor și a scăderilor excesive ale oxigenării tisulare, ale concentrației dioxidului de carbon și ale pH-ului tisular în condițiile întreruperii temporare a respirației.

CONCENTRAȚIA ȘI PRESIUNEA PARȚIALĂ A OXIGENULUI ÎN AERUL ALVEOLAR

Oxigenul este absorbit continuu din alveole în sângele pulmonar, în timp ce volume noi de O_2 sunt inspirate continuu din aerul atmosferic în alveole. Cu cât O_2 este absorbit mai repede, cu atât devine mai mică concentrația acestuia în aerul alveolar; în mod contrar, cu cât O_2 este inspirat mai rapid din aerul atmosferic în alveole, cu atât crește mai mult concentrația acestuia. În consecință, concentrația, ca de altfel și presiunea parțială a O_2 în aerul alveolar, se află sub controlul exercitat de (1) rata absorbției O_2 în sânge și (2) rata înnoirii O_2 pulmonar prin ventilație.

Figura 40-4 prezintă efectul ventilației alveolare și al ratei de absorbție în sânge a O_2 asupra presiunii parțiale a oxigenului în aerul alveolar (P_{O_2}). Una dintre curbe ilustrează absorbția O_2 la o rată de 250 ml/min, iar cealaltă curbă ilustrează absorbția O_2 la o rată de 1000 ml/min. În condițiile unei rate ventilatorii normale de 4,2 l/min și al unui consum de O_2 de 250 ml/min, nivelul normal de activitate în **Figura 40-4** este marcat de punctul A. Figura arată de asemenea faptul că, atunci când un volum de O_2 egal cu 1000 ml este absorbit în fiecare minut, așa cum se întâmplă în efortul fizic moderat, rata ventilației alveolare trebuie să crească de patru ori pentru a putea menține P_{O_2} alveolar la valoarea normală de 104 mmHg.

Alt efect prezentat în **Figura 40-4** se referă la faptul că o creștere marcată a ventilației alveolare nu poate induce o creștere a P_{O_2} alveolar mai mare de 149 mmHg atât timp cât subiectul în cauză respiră un aer atmosferic normal cu o presiune la nivelul mării, deoarece aceasta (149 mmHg) este valoarea maximă a P_{O_2}

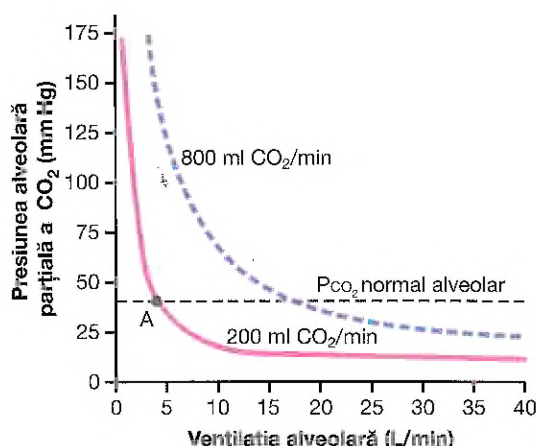


Figura 40-5. Efectul ventilației alveolare asupra P_{CO2} alveolar pentru două valori ale ratei de eliminare a dioxidului de carbon din sânge – 800 ml/min și 200 ml/min. Punctul A marchează nivelul normal de activitate.

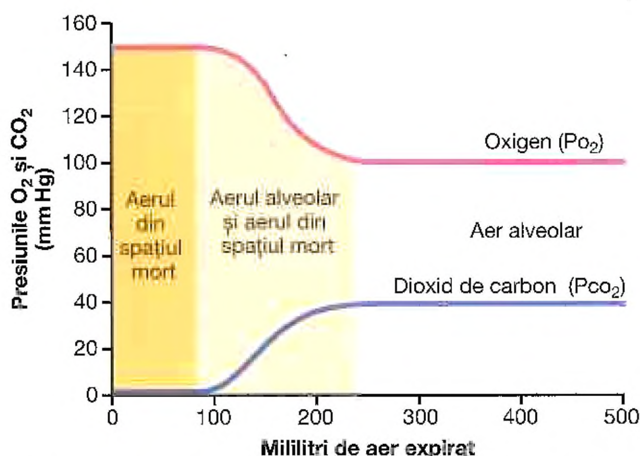


Figura 40-6. Presiunile parțiale ale oxigenului și dioxidului de carbon (P_{O2} și P_{CO2}) în diferitele porțiuni ale aerului expirat normal.

în aer umidificat la acest nivel presional. Dacă subiectul respiră amestecuri gazoase cu presiuni parțiale ale O_2 mai mari de 149 mmHg, P_{O2} alveolar poate atinge aceste niveluri presionale superioare în condițiile unor rate crescute ale ventilației.

CONCENTRAȚIA ȘI PRESIUNEA PARȚIALĂ A CO_2 ÎN ALVEOLE

Dioxidul de carbon este produs în mod continuu în organism și ulterior este transportat în sânge către alveole, fiind eliminat în mod continuu din alveole prin ventilație. **Figura 40-5** ilustrează efectele asupra presiunii parțiale a CO_2 (P_{CO2}) ale ambelor ventilații alveolare la cele două rate de excreție a CO_2, de 200 ml/min și de 800 ml/min. Una dintre curbe ilustrează o rată normală de eliminare a CO_2 de 200 ml/min. În condițiile unei rate normale a ventilației alveolare de 4,2 l/min, nivelul normal de activitate al P_{CO2} se găsește în punctul A din **Figura 40-5** – cu alte cuvinte, la 40 mmHg.

În **Figura 40-5** se observă de asemenea alte două fenomene. În primul rând, *P_{CO2} alveolar crește direct proporțional cu rata eliminării CO_2*, după cum sugerează creșterea de patru ori a nivelului curbei (când se elimină un volum de 800 ml CO_2 pe minut). În al doilea rând, *P_{CO2} alveolar scade invers proporțional cu ventilația alveolară*. Prin urmare, atât concentrațiile și presiunile parțiale ale ambelor gaze O_2 și CO_2 din aerul alveolar sunt determinate de ratele absorbției sau excreției celor două gaze, și de rata ventilației alveolare.

Aerul expirat este o combinație dintre aerul din spațiul mort și aerul alveolar

În general, compoziția aerului expirat este determinată de (1) cantitatea de aer din spațiul mort care intră în alcătuirea aerului expirat și (2) cantitatea de aer alveolar care intră în alcătuirea aerului expirat. **Figura 40-6** prezintă modificările progresive pe care le înregistrează presiunile parțiale ale O_2 și CO_2 în aerul expirat în timpul unei expirații normale. Prima porțiune a aerului expirat, reprezentată de aerul din spațiul mort al căilor respiratorii, este un aer umidificat tipic, după cum reiese din **Tabelul 40-1**. Ulterior, progresiv, cantități din ce în ce mai mari de aer alveolar vor fi amestecate cu aerul din spațiul mort până când acesta din urmă este eliminat complet, iar la sfârșitul expirației se elimină doar aer alveolar. De aceea, metoda pentru colectarea aerului alveolar și analizarea acestuia presupune colectarea unei probe din ultima porțiune a aerului expirat în urma unei expirații forțate care are rolul de a elimina în întregime aerul din spațiul mort.

Aerul expirat normal conține atât aer din spațiul mort cât și aer alveolar, iar concentrațiile și presiunile parțiale ale gazelor componente sunt aproximativ egale cu cele prezentate în **Tabelul 40-1** (este vorba despre concentrațiile situate între cele ale aerului alveolar și cele ale aerului atmosferic umidificat).

DIFUZIUNEA GAZELOR PRIN MEMBRANA RESPIRATORIE

Unitatea sistemului respirator. **Figura 40-7** prezintă *unitatea sistemului respirator* (numit și "lobul respirator"), care este alcătuită din: o *bronhiolă respiratorie, ducte alveolare, saci alveolari* și *alveole pulmonare*. Cei doi plămâni conțin aproximativ 300 de milioane de alveole și fiecare alveolă are un diametru mediu de aproximativ 0,2 mm. Pereții alveolari sunt foarte subțiri, iar între alveole există o rețea aproape compactă de capilare anastomozate, după cum se poate observa în **Figura 40-8**. Într-adevăr, din cauza bogăției plexului capilar, fluxul sangvin la nivelul peretelui alveolar a fost descris ca o "peliculă de sânge-fluid". Astfel, reiese clar faptul că gazele alveolare se găsesc în imediata vecinătate a sângelui din capilarele pulmonare. Mai mult, schimbul gazos între aerul alveolar și sângele pulmonar are loc la nivelul membranelor tuturor porțiunilor terminale ale celor doi plămâni, nu doar în alveolele propriu-zise. Toate aceste structuri membranoase sunt generic denumite *membrana respiratorie* sau *membrana pulmonară*.

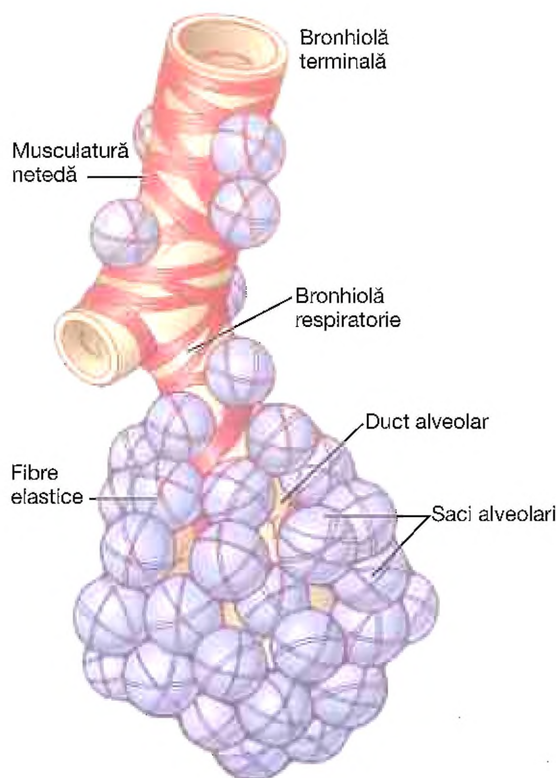


Figura 40-7. Unitatea sistemului respirator.

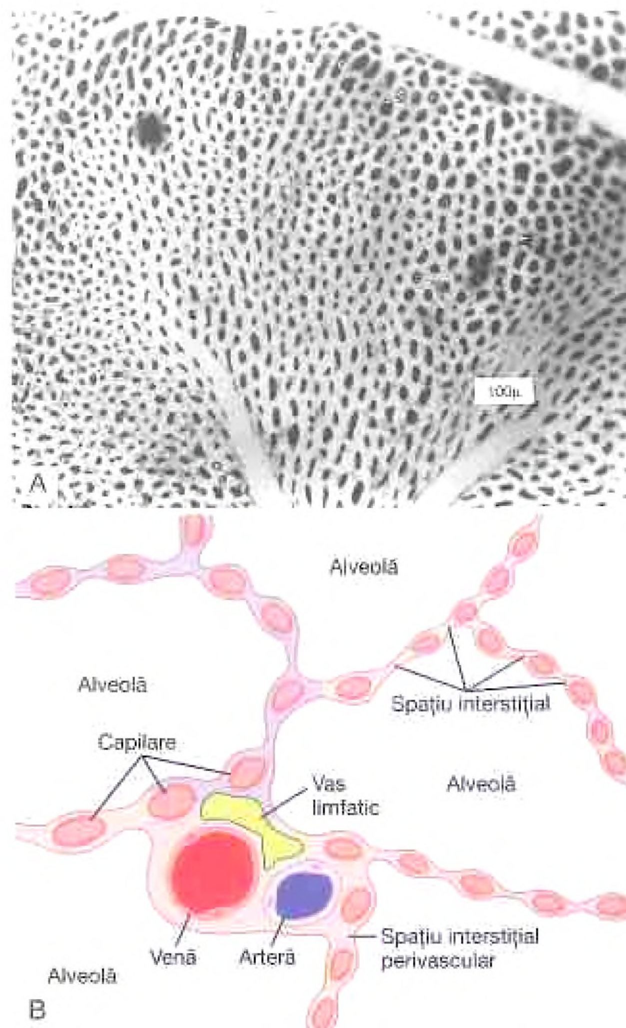


Figura 40-8. **A.** Imagine de suprafață a capilarelor din structura peretelui alveolar. **B.** Imagine pe secțiune transversală a pereților alveolari și a vascularizației acestora. (**A,** După *Maloney JE, Castle BL: Pressure-diameter relations of capillaries and small blood vessels in frog lung. Respir Physiol 7:150, 1969.* Reprodus cu permisiunea *ASP Biological and Medical Press, North-Holland Division.)*

Membrana respiratorie. **Figura 40-9** ilustrează ultrastructura microscopică a membranei respiratorii, care este desenată în secțiune transversală în partea stângă a figurii, iar în partea dreaptă se află o hematie. De asemenea, este reprezentată difuziunea O_2 din alveolă în hematie și difuziunea CO_2 în sens opus.

În structura membranei respiratorii se pot identifica următoarele straturi:

1. Un strat de lichid care acoperă suprafața alveolei și care conține surfactant, substanță ce reduce tensiunea superficială a lichidului alveolar
2. Epiteliul alveolar alcătuit din celule epiteliale mici
3. Membrana bazală a epiteliului
4. Un spațiu interstițial îngust, situat între epiteliul alveolar și membrana capilară
5. Membrana bazală a capilarului care, în multe locuri, fuzionează cu membrana bazală a epiteliului alveolar
6. Endoteliul capilar

În pofida numărului mare de straturi, grosimea totală a membranei respiratorii în anumite zone este de aproximativ 0,2 μ, iar valoarea medie a grosimii este de aproximativ 0,6 μ, cu excepția zonelor mai groase care corespund nucleilor celulari. Studiile histologice au estimat că suprafața totală a membranei respiratorii este de aproximativ 70 m^2 la adultul normal de sex masculin, valoare care echivalează cu aria unei camere cu laturile de 6,1 m și 9,15 m. Cantitatea totală a sângelui din capilarele pulmonare la un moment dat este cuprinsă între 60 și 140 ml. Dacă această cantitate mică de sânge ar fi dispersată pe întreaga suprafață a unei camere de 6,1 m x 9,15 m, rapiditatea schimbului respirator de O_2 și CO_2 devine ușor de înțeles.

Diametrul mediu al capilarelor pulmonare este de aproximativ 5 μ, ceea ce înseamnă că hematiile care le străbat trebuie să se deformeze. De regulă, membrana hematiei vine în contact cu peretele capilar; prin urmare, O_2 și CO_2 nu trebuie să străbată cantități mari de plasmă în cursul difuziunii între alveolă și hematie. Acest aspect contribuie, de asemenea, la creșterea rapidității difuziunii.

FACTORII CARE INFLUENȚEAZĂ RATA DIFUZIUNII GAZOASE PRIN MEMBRANA RESPIRATORIE

Revenind la discuția anterioară asupra difuziunii gazelor prin apă, pot fi aplicate aceleași principii și în cazul difuziunii gazelor prin membrana respiratorie. Astfel, factorii care determină rapiditatea de difuziune a unui gaz prin membrana respiratorie sunt: (1) *grosimea membranei,* (2) *suprafața membranei,* (3) *coeficientul de difuziune* a gazului în structura membranei, și (4)

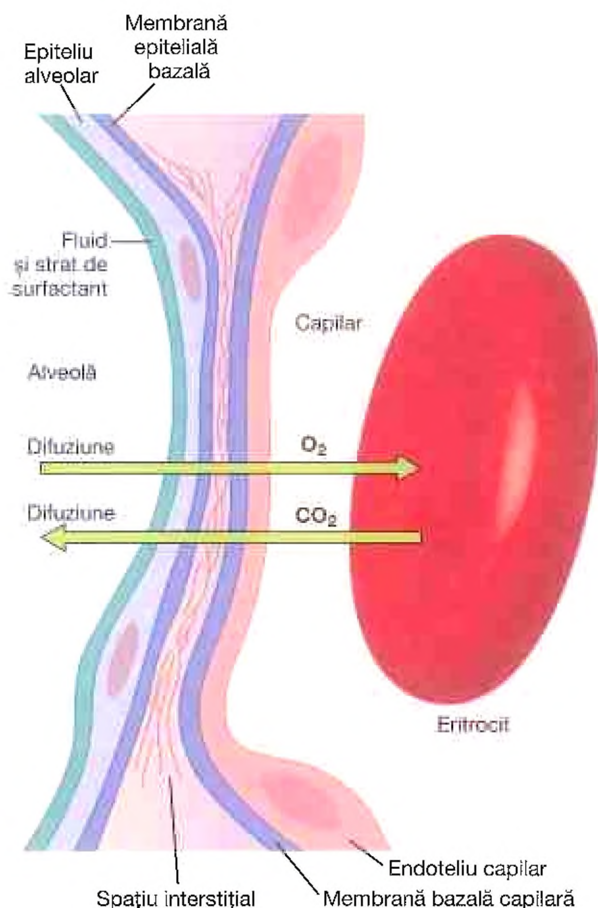


Figura 40-9. Structura microscopică a membranei respiratorii, prezentată în secțiune transversală.

gradientul de presiune parțială a gazului între cele două fețe ale membranei.

Grosimea membranei respiratorii poate crește ocazional – spre exemplu, ca urmare a lichidului de edem din spațiul interstițial de la nivelul membranei și din alveole – astfel încât gazele respiratorii trebuie să difuzeze nu numai prin membrană, ci și prin acest lichid. De asemenea, unele afecțiuni pulmonare care induc fibrozarea plămânilor pot crește grosimea membranei respiratorii în anumite porțiuni. Deoarece rata difuziunii prin membrană este invers proporțională cu grosimea membranei, orice factori care determină creșterea grosimii de două sau trei ori mai mult decât valoarea normală a acesteia poate interfera semnificativ cu schimburile gazoase normale respiratorii.

Suprafața membranei respiratorii se poate reduce drastic în multe situații. De exemplu, excizia totală a unui plămân reduce la jumătate suprafața membranei. De asemenea, în *emfizemul pulmonar* se produce coalescența alveolelor cu distrucția multor pereți alveolari. În consecință, camerele alveolare nou formate sunt mai mari decât alveolele normale, însă suprafața totală a membranei respiratorii se reduce de până la cinci ori din cauza pierderii pereților alveolari. Când suprafața totală a membranei respiratorii scade la valori cuprinse între 1/3 și 1/4 din valoarea normală, schimbul gazos transmembranar este sever perturbat, *chiar în condiții de repaus*; în activitățile sportive de performanță precum și în alte tipuri de efort fizic intens, chiar o scădere mică a suprafeței membranare poate constitui un impediment major în realizarea unui schimb de gaze adecvat la nivel respirator.

Coeficientul de difuziune pentru transferul fiecărui gaz prin membrana respiratorie depinde direct proporțional de *solubilitatea* gazului în membrană și invers proporțional cu *rădăcina pătrată a greutății moleculare* a gazului respectiv. Rata difuziunii prin membrana respiratorie este aproximativ egală cu rata difuziunii prin apă; motivele au fost explicate anterior. Prin urmare, pentru un gradient de presiune dat, CO_2 difuzează de aproximativ 20 de ori mai repede decât O_2. Oxigenul difuzează de aproximativ două ori mai rapid decât azotul.

Gradientul presional transmembranar reprezintă diferența dintre presiunea parțială a gazului în alveole și presiunea parțială a gazului în sângele din capilarele pulmonare. Presiunea parțială constituie o măsură a numărului total de molecule ale unui gaz care lovesc o unitate de suprafață membranară alveolară într-o unitate de timp; presiunea parțială a gazului în sânge reprezintă numărul de molecule care tind să difuzeze din sânge în sens opus. Așadar, diferența dintre cele două presiuni constituie o măsură a *tendinței nete* a moleculelor de gaz de a străbate membrana.

Când presiunea parțială a unui gaz în aerul alveolar este mai mare decât presiunea parțială a aceluiași gaz în sânge, așa cum este cazul O_2, se produce difuziunea netă a gazului din alveole în sânge; când presiunea parțială a unui gaz în sânge este mai mare decât presiunea parțială a aceluiași gaz în aerul alveolar, de exemplu în cazul CO_2, se produce difuziunea netă a gazului din sânge în alveole.

CAPACITATEA DE DIFUZIUNE A MEMBRANEI RESPIRATORII

Abilitatea membranei respiratorii de a asigura schimbul gazos între alveole și sângele pulmonar este exprimată cantitativ sub forma *capacității de difuziune a membranei respiratorii* definită prin *volumul de gaz care va difuza prin membrana respiratorie în decursul fiecărui minut și în condițiile unui gradient de presiune parțială egal cu 1 mmHg.* Toți factorii menționați anterior, care influențează difuziunea prin membrana respiratorie, pot influența și capacitatea membranară de difuziune.

Capacitatea de difuziune pentru oxigen. La adultul tânăr de sex masculin, *capacitatea de difuziune a O_2* în condiții de repaus este în medie de *21 ml/min/mmHg.* Ce înseamnă această valoare sub aspect funcțional? În medie, gradientul presional transmembranar al O_2 în timpul respirației normale, de repaus, este de aproximativ 11 mmHg. Înmulțind această valoare a gradientului presional cu valoarea capacității de difuziune (11 x 21), se obține un rezultat egal cu 230 ml de oxigen care difuzează prin membrana respiratorie în fiecare minut; acest rezultat este egal cu rata de consum a O_2 în condiții de repaus.

Creșterea capacității de difuziune a oxigenului în condiții de efort fizic. În timpul unui efort fizic intens sau în alte situații care antrenează creșterea marcată a fluxului sangvin

pulmonar și a ventilației alveolare, capacitatea de difuziune membranară a O_2 la adultul tânăr de sex masculin crește până la o valoare de 65 ml/min/mmHg; această valoare este de trei ori mai mare decât capacitatea de difuziune în condiții de repaus. Această creștere este determinată de câțiva factori, printre care se numără: (1) deschiderea multor capilare pulmonare aflate în repaus funcțional sau supradilatarea capilarelor deschise, pentru a determina mărirea suprafeței volumului sangvin în care O_2 poate difuza; și (2) optimizarea relației dintre ventilația alveolelor și perfuzia capilarelor alveolare, relație cunoscută ca *raportul ventilație-perfuzie* și care este explicată detaliat în cele ce urmează. Așadar, în timpul unui efort fizic, creșterea oxigenării sângelui se produce nu numai prin creșterea ventilației alveolare, ci și prin creșterea capacității de difuziune a membranei respiratorii pentru a transporta O_2 în sânge.

Capacitatea de difuziune pentru dioxidul de carbon. Capacitatea de difuziune pentru CO_2 nu a fost niciodată măsurată din cauza următoarelor impedimente de ordin tehnic: CO_2 difuzează prin membrana respiratorie atât de rapid încât valoarea medie a P_{CO2} în sângele pulmonar nu este foarte diferită de valoarea P_{CO2} în aerul alveolar – diferența dintre cele două se situează în medie sub 1 mmHg - și, având în vedere posibilitățile tehnice actuale, această diferență este prea mică pentru a fi măsurată.

Cu toate acestea, determinările difuziunii altor gaze au indicat faptul că valoarea capacității de difuziune variază direct proporțional cu valoarea coeficientului de difuziune al gazului respectiv. Deoarece valoarea coeficientului de difuziune al CO_2 este de aproximativ 20 de ori mai mare decât în cazul O_2, capacitatea de difuziune pentru CO_2 ar trebui să se situeze în jurul valorii de aproximativ 400-450 ml/min/mmHg în condiții de repaus și de aproximativ 1200-1300 ml/min/mmHg în condiții de efort fizic. **Figura 40-10** prezintă o analiză comparativă între valorile măsurate sau calculate ale capacității de diufziune pentru monoxid de carbon, O_2 și CO_2 în repaus și în efort, arătând efectul efortului fizic asupra capacității de difuziune pentru fiecare dintre gazele menționate.

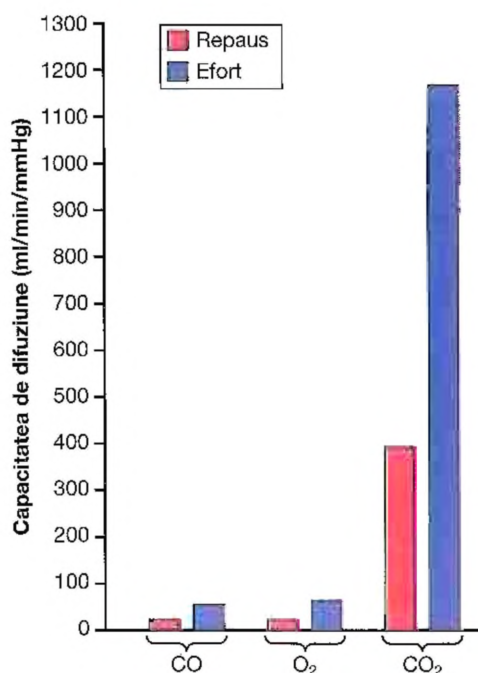


Figura 40-10. *Capacitățile de difuziune* ale monoxidului de carbon, oxigenului și dioxidului de carbon la nivelul plămânului normal, în condiții de repaus și în condiții de efort fizic.

Măsurarea capacității de difuziune – metoda cu monoxid de carbon. Capacitatea de difuziune a O_2 poate fi calculată utilizând valorile măsurate (1) ale P_{O2} alveolar, (2) ale P_{O2} din sângele capilar pulmonar, și (3) ale ratei de oxigenare a sângelui. Cu toate acestea, măsurarea P_{O2} în sângele capilar pulmonar este atât de dificilă și de inexactă, încât determinarea capacității de difuziune a oxigenului folosind această metodă directă nu prezintă nicio utilitate practică, fiind rezervată studiilor experimentale.

Pentru a înlătura impedimentele întâlnite în măsurarea directă a capacității de difuziune a oxigenului, fiziologii determină, în mod obișnuit, capacitatea de difuziune a monoxidului de carbon (CO) și ulterior, utilizând valoarea obținută, calculează capacitatea de difuziune a O_2. Principiul metodei cu CO este următorul: o cantitate redusă de CO este inspirată în alveole, iar presiunea parțială a CO în aerul alveolar este măsurată din probele de aer alveolar. Presiunea parțială a CO în sânge este egală cu zero în mod normal, deoarece hemoglobina se combină cu acest gaz atât de rapid, încât presiunea acestuia nu are timp să crească. Prin urmare, gradientul presional transmembranar al CO este egal cu presiunea sa parțială în proba de aer alveolar. Ulterior, se măsoară volumul CO absorbit într-o perioadă scurtă de timp și se împarte la valoarea presiunii parțiale a CO alveolar; în acest mod se poate determina cu precizie capacitatea de difuziune a CO.

Pentru a obține capacitatea de difuziune a O_2 din capacitatea de difuziune a CO, valoarea pentru CO trebuie înmulțită cu 1,23 deoarece valoarea coeficientului de difuziune pentru O_2 este de 1,23 de ori mai mare decât cea pentru CO. Astfel, capacitatea medie de difuziune a CO la adultul tânăr de sex masculin în condiții de repaus este de aproximativ 17 ml/min/mmHg, iar capacitatea de difuziune a O_2 este de 1,23 de ori mai mare, adică de 21 ml/min/mmHg.

Efectul raportului ventilație-perfuzie asupra concentrației gazelor alveolare

În prima parte a acestui capitol s-a stabilit existența a doi factori care determină P_{O2} și P_{CO2} în aerul alveolar: (1) rata ventilației alveolare și (2) rata difuziunii O_2 și CO_2 prin membrana respiratorie. Discuțiile anterioare se bazau pe presupunerea potrivit căreia toate alveolele sunt ventilate în mod egal și că fluxul sangvin prin capilarele alveolare este același prin fiecare dintre alveole. Totuși, într-o oarecare măsură chiar în condiții normale, dar mai ales în multe boli pulmonare, anumite zone pulmonare sunt ventilate corespunzător, deși fluxul sangvin este aproape inexistent, în timp ce alte zone beneficiază de un flux sangvin excelent, dar ventilația acestora este redusă sau lipsește complet. În oricare dintre situațiile descrise, schimbul

de gaze prin membrana respiratorie este influențat sever, iar persoana în cauză poate prezenta detresă respiratorie severă deși ventilația *totală* și fluxul sangvin pulmonar *total* sunt în limite normale, dar ventilația și fluxul sangvin ajung la zone pulmonare diferite. Prin urmare, a fost necesară introducerea unui parametru cantitativ care să faciliteze înțelegerea schimbului gazos de la nivel respirator atunci când există un dezechilibru între ventilația și perfuzia alveolelor. Acest parametru se numește *raportul ventilație-perfuzie*.

Din punct de vedere cantitativ, raportul ventilație-perfuzie se exprimă astfel: $\dot{V}_A/\dot{Q}$. Când într-o alveolă $\dot{V}_A$ (ventilația alveolară) este normală și $\dot{Q}$ (fluxul sangvin) este de asemenea normal, raportul ventilație-perfuzie $\dot{V}_A/\dot{Q}$ este considerat normal. Când ventilația ($\dot{V}_A$) este egală cu zero, dar mai există perfuzie ($\dot{Q}$), raportul $\dot{V}_A/\dot{Q}$ devine zero. Sau, în cealaltă extremă, când ventilația ($\dot{V}_A$) este adecvată și perfuzia ($\dot{Q}$) este egală cu zero, raportul $\dot{V}_A/\dot{Q}$ este la infinit. Pentru oricare dintre cele două valori ale raportului, zero sau infinit, nu se produce niciun schimb gazos prin membrana respiratorie de la nivelul alveolelor respective afectate, fapt ce ilustrează importanța acestui parametru. Așadar, în cele ce urmează vor fi prezentate consecințele respiratorii ale celor două situații extreme exemplificate anterior.

Presiunile parțiale ale oxigenului și dioxidului de carbon în aerul alveolar atunci când raportul $\dot{V}_A/\dot{Q}$ este egal cu zero. Când raportul $\dot{V}_A/\dot{Q}$ este egal cu zero – cu alte cuvinte, în absența ventilației alveolare – aerul din alveole ajunge în echilibru cu O_2 și CO_2 din sânge, deoarece aceste gaze difuzează între sânge și aerul alveolar. Deoarece sângele care perfuzează capilarele este de tip venos, adică se reîntoarce la plămâni din circulația sistemică, rezultă că gazele alveolare vor intra în echilibru cu gazele dizolvate în acest sânge venos. În Capitolul 41 se precizează că, în mod normal, sângele venos (v) are o valoare a P_{O_2} de 40 mmHg și o valoare a P_{CO_2} de 45 mmHg. Prin urmare, acestea reprezintă de asemenea valorile normale ale presiunilor parțiale ale celor două gaze în aerul din alveolele care au flux sangvin dar sunt neventilate.

Presiunile parțiale ale oxigenului și dioxidului de carbon în aerul alveolar atunci când raportul $\dot{V}_A/\dot{Q}$ tinde la infinit. Efectul asupra presiunilor parțiale ale gazelor în aerul alveolar când raportul $\dot{V}_A/\dot{Q}$ tinde la infinit este complet diferit de efectul înregistrat când raportul $\dot{V}_A/\dot{Q}$ este egal cu zero, deoarece în cazul de față nu există flux sangvin capilar care să preia O_2 alveolar și să aducă CO_2 la alveole. În consecință, gazele alveolare nu vor mai intra în echilibru cu sângele venos; în schimb, aerul alveolar este înlocuit de aerul inspirat umidificat. Altfel spus, niciun volum de O_2 din aerul inspirat nu trece în sânge și niciun volum de CO_2 nu difuzează din sânge în aerul inspirat. Mai mult, deoarece aerul inspirat și umidificat are, în mod normal, o valoare a P_{O_2} egală cu 149 mmHg și o valoare a P_{CO_2} egală cu 0 mmHg, acestea vor constitui, de asemenea, presiunile parțiale ale celor două gaze în aerul alveolar.

Schimbul gazos și presiunile parțiale în aerul alveolar atunci când raportul $\dot{V}_A/\dot{Q}$ este normal. Atunci când atât ventilația alveolară cât și fluxul sangvin prin capilarele alveolare (perfuzia alveolară) se găsesc în limite normale, schimbul de O_2 și CO_2 prin membrana respiratorie este cvasi-optim, iar P_{O_2} alveolar are în mod normal valoarea de 104 mmHg, care se situează între nivelul P_{O_2} din aerul inspirat (149 mmHg) și nivelul P_{O_2} din sângele venos (40 mmHg). În același mod, valoarea P_{CO_2} alveolar se situează între două extreme; valoarea normală a P_{CO_2} alveolar este de 40 mmHg, în contrast cu P_{CO_2} din sângele venos de 45 mmHg, iar în aerul inspirat este egală cu 0 mmHg. Așadar, în condiții normale, în aerul alveolar valoarea medie a P_{O_2} este de 104 mmHg, iar valoarea medie a P_{CO_2} este de 40 mmHg.

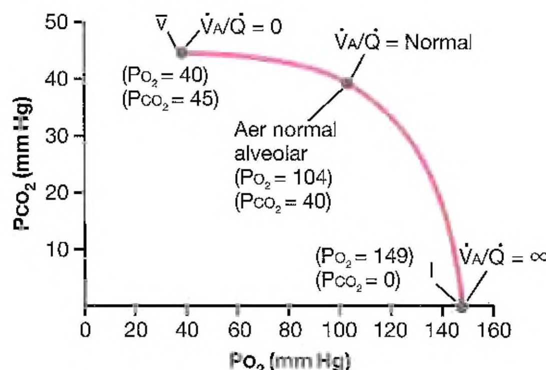


Figura 40-11. Aspect normal al diagramei (P_{O_2}-P_{CO_2}, $\dot{V}_A/\dot{Q}$), în condiții de presiuni parțiale normale ale oxigenului (P_{O_2}), dioxidului de carbon (P_{CO_2}) și raport ventilație-perfuzie ($\dot{V}_A/\dot{Q}$).

Diagrama PO_2-PCO_2, $\dot{V}_A/\dot{Q}$

Parametrii prezentați în secțiunile precedente pot fi reprezentați sub formă grafică, după cum se observă în **Figura 40-11**, grafic intitulat diagrama PO_2-PCO_2, $\dot{V}_A/\dot{Q}$. Curba din figură prezintă toate combinațiile posibile între valorile P_{O_2} și P_{CO_2} pentru valori ale raportului $\dot{V}_A/\dot{Q}$ cuprinse între zero și infinit, când presiunile gazelor în sângele venos sunt în limite normale și subiectul respiră aer cu presiune la nivelul mării. Astfel, punctul v reprezintă P_{O_2} și P_{CO_2} corespunzătoare unui raport $\dot{V}_A/\dot{Q}$ egal cu zero. În acest punct, valoarea P_{O_2} este de 40 mmHg și valoarea P_{CO_2} este de 45 mmHg, acestea fiind valorile normale în sângele venos.

La celălalt capăt al curbei, când raportul $\dot{V}_A/\dot{Q}$ tinde la infinit, punctul I reprezintă aerul inspirat, cu P_{O_2} de 149 mmHg și P_{CO_2} egal cu zero. De asemenea, este figurat grafic punctul care reprezintă aerul alveolar normal, atunci când raportul $\dot{V}_A/\dot{Q}$ este normal. Acest punct corespunde unei valori a P_{O_2} de 104 mmHg și unei valori a P_{CO_2} de 40 mmHg.

Conceptul de "șunt fiziologic" (când raportul $\dot{V}_A/\dot{Q}$ este mai mic decât valorile normale)

Când raportul $\dot{V}_A/\dot{Q}$ este mai mic decât valorile normale, ventilația este inadecvată și nu poate asigura aportul de O_2 necesar oxigenării complete a sângelui din capilarele alveolare. În consecință, o anumită fracțiune a sângelui venos care străbate capilarele pulmonare nu este oxigenată. Această fracțiune este denumită *sânge șuntat*. De asemenea, există o parte a sângelui care nu circulă prin capilarele alveolare ci prin vasele bronșice și reprezintă, în mod normal, aproximativ 2% din debitul cardiac; acesta este, de asemenea, tot sânge șuntat, neoxigenat.

Cantitatea totală de sânge șuntat pe minut este denumită *șunt fiziologic*. Acest șunt fiziologic este măsurat în laboratoare clinice de investigare a funcției pulmonare prin analizarea concentrației de O_2 din sângele venos amestecat și din sângele

arterial, simultan cu determinarea debitului cardiac. Odată obținute aceste valori, șuntul fiziologic poate fi calculat conform următoarei ecuații:

$$\frac{\dot{Q}_{PS}}{\dot{Q}_T} = \frac{Ci_{O_2} - Ca_{O_2}}{Ci_{O_2} - C\bar{v}_{O_2}}$$

unde Q_{PS} reprezintă șuntul fiziologic pe minut, Q_T reprezintă debitul cardiac pe minut, CiO_2 reprezintă concentrația oxigenului în sângele arterial în cazul unui raport ventilație-perfuzie "ideal", CaO_2 reprezintă valoarea măsurată a concentrației oxigenului din sângele arterial, iar $C\bar{v}O_2$ reprezintă valoarea măsurată a concentrației oxigenului din sângele venos amestecat.

Cu cât șuntul fiziologic este mai mare, cu atât crește *cantitatea de sânge neoxigenat* care părăsește plămânii.

Conceptul de "spațiu mort fiziologic" (când raportul $\dot{V}_A/\dot{Q}$ este mai mare decât valorile normale)

În situația în care anumite alveole sunt bine ventilate dar slab perfuzate, cantitatea de oxigen alveolar depășește posibilitățile de absorbție și transport pe calea sangvină. Prin urmare, ventilația acestor alveole este considerată *inutilă*. Ventilația spațiului mort anatomic al căilor respiratorii este, de asemenea, inutilă. Suma acestor două tipuri de ventilație inutilă este denumită *spațiu mort fiziologic*. Valoarea acestuia se poate măsura în laboratoare clinice de investigare a funcției pulmonare prin efectuarea unor determinări adecvate la nivelul sângelui și al aerului expirat; rezultatele vor fi introduse în formula următoare, numită ecuația Bohr:

$$\frac{V_{D_{phys}}}{V_T} = \frac{Pa_{CO_2} - P\bar{e}_{CO_2}}{Pa_{CO_2}}$$

unde VD_{phys} reprezintă spațiul mort fiziologic, VC reprezintă volumul curent, $PaCO_2$ reprezintă presiunea parțială a CO_2 în sângele arterial și $P\bar{e}CO_2$ reprezintă presiunea parțială medie a CO_2 în aerul expirat.

Când spațiul mort fiziologic se mărește, *efortul ventilator* este în cea mai mare parte efort inutil din cauza faptului că o mare parte din aerul ventilat nu intră în contact cu sângele.

Anomaliile raportului ventilație-perfuzie

Raportul $\dot{V}_A/\dot{Q}$ este anormal în porțiunile apicală și bazală ale plămânului normal. La un om normal aflat în ortostatism, perfuzia capilarelor pulmonare și ventilația alveolară sunt considerabil mai reduse în porțiunile apicale ale plămânilor comparativ cu porțiunile bazale; totuși, perfuzia este mult mai redusă decât ventilația. În consecință, în segmentele pulmonare apicale, raportul $\dot{V}_A/\dot{Q}$ este de 2,5 ori mai mare decât valoarea ideală, ceea ce produce un grad moderat de *spațiu mort fiziologic* la nivelul acestei zone pulmonare.

La cealaltă extremă, adică la nivelul bazelor pulmonare, ventilația este ușor scăzută față de perfuzie, raportul $\dot{V}_A/\dot{Q}$ fiind mai mic de 0,6 ori decât valoarea ideală. În această zonă, o fracțiune a sângelui nu este în mod normal oxigenată și constituie un *șunt fiziologic*.

În ambele situații, discrepanțele dintre ventilație și perfuzie reduc ușor eficiența pulmonară a schimbului de O_2 și CO_2. Cu toate acestea, în cursul unui efort fizic, perfuzia porțiunilor apicale ale plămânilor crește semnificativ, astfel încât spațiul mort fiziologic se reduce și eficiența schimbului gazos se apropie de nivelul optim.

Raportul $\dot{V}_A/\dot{Q}$ este anormal în boala pulmonară obstructivă cronică. Majoritatea fumătorilor cronici prezintă variate grade de obstrucție bronșică; în multe astfel de cazuri, afecțiunea se agravează în timp și produce retenție aerică la nivel alveolar și *emfizem* secundar. Emfizemul provoacă distrugerea multor pereți alveolari. Prin urmare, în cazul fumătorilor apar două anomalii care determină un raport $\dot{V}_A/\dot{Q}$ anormal. În primul rând, din cauza obstrucției unui număr mare de bronhiole, alveolele situate distal de obstrucție nu sunt ventilate, fapt care determină apropierea de zero a raportului $\dot{V}_A/\dot{Q}$. În al doilea rând, în zonele pulmonare unde s-au produs distrucții masive ale pereților alveolari, dar unde există încă ventilație, cea mai mare parte a acesteia este inutilă din cauza unei perfuzii inadecvate care să asigure transportul gazelor pe cale sangvină.

Deci, în boala pulmonară obstructivă cronică, unele zone pulmonare prezintă un *șunt fiziologic marcat*, în timp ce alte zone se caracterizează printr-un *spațiu mort fiziologic semnificativ*. Aceste modificări determină scăderea severă a eficienței plămânilor în producerea schimbului gazos; uneori această eficiență poate deveni de zece ori mai mică decât în mod normal. De fapt, aceasta reprezintă cea mai răspândită cauză a bolilor pulmonare la ora actuală.

Bibliografie

Glenny RW, Robertson HT: Spatial distribution of ventilation and perfusion: mechanisms and regulation. Compr Physiol 1:375, 2011.

Guazzi M: Alveolar-capillary membrane dysfunction in heart failure: evidence of a pathophysiologic role. Chest 124:1090, 2003.

Hopkins SR, Wielpütz MO, Kauczor HU: Imaging lung perfusion. J Appl Physiol 113:328, 2012.

Hughes JM, Pride NB: Examination of the carbon monoxide diffusing capacity (DL(CO)) in relation to its KCO and VA components. Am J Respir Crit Care Med 186:132, 2012.

MacIntyre NR: Mechanisms of functional loss in patients with chronic lung disease. Respir Care 53:1177, 2008.

Naeije R, Chesler N: Pulmonary circulation at exercise. Compr Physiol 2:711, 2012.

O'Donnell DE, Laveneziana P, Webb K, Neder JA: Chronic obstructive pulmonary disease: clinical integrative physiology. Clin Chest Med 35:51, 2014.

Otis AB: Quantitative relationships in steady-state gas exchange. In: Fenn WQ, Rahn H (eds): Handbook of Physiology. Sec 3, Vol 1. Baltimore: Williams & Wilkins, 1964, p 681.

Rahn H, Farhi EE: Ventilation, perfusion, and gas exchange—the Va/Q concept. In: Fenn WO, Rahn H (eds): Handbook of Physiology. Sec 3, Vol 1. Baltimore: Williams & Wilkins, 1964, p 125.

Robertson HT, Buxton RB: Imaging for lung physiology: what do we wish we could measure? J Appl Physiol 113:317, 2012.

Tuder RM, Petrache I: Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. J Clin Invest 122:2749, 2012.

Wagner PD: Assessment of gas exchange in lung disease: balancing accuracy against feasibility. Crit Care 11:182, 2007.

Wagner PD: The multiple inert gas elimination technique (MIGET). Intensive Care Med 34:994, 2008.

West JB: Role of the fragility of the pulmonary blood-gas barrier in the evolution of the pulmonary circulation. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 304:R171, 2013.



Transportul oxigenului și dioxidului de carbon în sânge și lichidele tisulare

Imediat după ce a difuzat din alveole în sângele pulmonar, *oxigenul* (O_2) este transportat către capilarele țesuturilor periferice, aproape în totalitate în combinație cu hemoglobina. Prezența hemoglobinei în hematii permite transportul unei cantități de O_2 de 30-100 de ori mai mare decât cantitatea de O_2 care ar putea fi transportată sub formă dizolvată în apa din sânge.

În celulele țesuturilor organismului, O_2 reacționează cu diferitele substanțe nutritive și generează *dioxid de carbon* (CO_2) în cantități mari. CO_2 intră în capilarele tisulare și este transportat la plămâni. Dioxidul de carbon, în mod similar oxigenului, se combină cu anumite substanțe chimice sangvine, care cresc de 15-20 de ori capacitatea sângelui de a transporta CO_2.

Acest capitol își propune să prezinte, atât din punct de vedere calitativ cât și cantitativ, mecanismele fizice și chimice ale transportului de O_2 și CO_2 în sânge și lichidele tisulare.

TRANSPORTUL OXIGENULUI DE LA PLĂMÂNI LA ȚESUTURI

În Capitolul 40 s-a subliniat faptul că gazele se deplasează dintr-un punct într-altul prin difuziune, cauza acestei deplasări fiind reprezentată întotdeauna de gradientul de presiune parțială existent între primul punct și cel imediat următor. Prin urmare, O_2 difuzează din alveole în sângele capilarelor pulmonare, deoarece presiunea parțială a oxigenului (PO_2) în aerul alveolar este mai mare decât PO_2 în sângele capilar pulmonar. În restul țesuturilor, valoarea mai mare a PO_2 în sângele capilar decât în țesuturi determină difuziunea O_2 în celulele înconjurătoare.

În schimb, după metabolizarea intracelulară a O_2 care generează CO_2, presiunea parțială intracelulară a dioxidului de carbon (PCO_2) crește și provoacă difuziunea CO_2 în capilarele tisulare. După ce sângele venos ajunge la nivel pulmonar, CO_2 difuzează din sânge în alveole deoarece valoarea PCO_2 în sângele capilar pulmonar este mai mare decât în aerul alveolar. Așadar, transportul sangvin al O_2 și CO_2 depinde atât de difuziune cât și de fluxul sangvin. În cele ce urmează, factorii determinanți ai acestor efecte vor fi discutați sub aspect cantitativ.

DIFUZIUNEA OXIGENULUI DIN ALVEOLE ÎN SÂNGELE CAPILAR PULMONAR

În porțiunea superioară a Figurii 41-1 se observă o alveolă pulmonară adiacentă unui capilar pulmonar și ilustrează difuziunea moleculelor de O_2 din aerul alveolar în sângele pulmonar. Valoarea PO_2 în aerul alveolar ajunge în medie la 104 mmHg, în timp ce valoarea PO_2 în sângele venos care intră în capilarul pulmonar prin capătul arterial al acestuia este în medie de 40 mmHg, deoarece o cantitate importantă de O_2 a fost preluată din sânge în țesuturile periferice. Prin urmare, gradientul presional *inițial* care determină difuziunea O_2 în capilarul pulmonar este egal cu 104 minus 40, adică 64 mmHg. Curba din porțiunea inferioară a figurii prezintă creșterea rapidă a PO_2 în sânge pe măsură ce sângele străbate capilarul pulmonar; valoarea PO_2 în sânge crește până aproape de valoarea PO_2 în aerul alveolar, devenind aproape 104 mmHg în momentul în care sângele a parcurs o treime din lungimea capilarului pulmonar.

Transportul oxigenului în sângele pulmonar în condiții de efort fizic. În timpul unui efort fizic intens, necesarul de oxigen al corpului poate depăși de 20 de ori valoarea normală. De asemenea, din cauza creșterii debitului cardiac în condiții de efort, durata circulației sângelui prin capilarul pulmonar se poate reduce sub jumătate din valoarea normală. Cu toate acestea, datorită importantului *factor de siguranță* a difuziunii O_2 prin membrana pulmonară, sângele este *saturat complet* cu O_2 când părăsește capilarele pulmonare. Explicația acestui proces este prezentată în continuare.

În primul rând, în Capitolul 40 s-a subliniat faptul că valoarea capacității de difuziune a O_2 crește de aproximativ trei ori în condiții de efort fizic; această creștere rezultă ca urmare a augmentării suprafeței capilarelor care participă la difuziune și, de asemenea, ca urmare a valorii aproape ideale a raportului ventilație-perfuzie în porțiunea apicală a plămânilor.

În al doilea rând, curba din Figura 41-1 denotă că, în absența efortului fizic, sângele este complet saturat cu O_2 după ce a parcurs o treime din lungimea capilarului pulmonar, astfel încât în timpul străbaterii celor două treimi rămase,

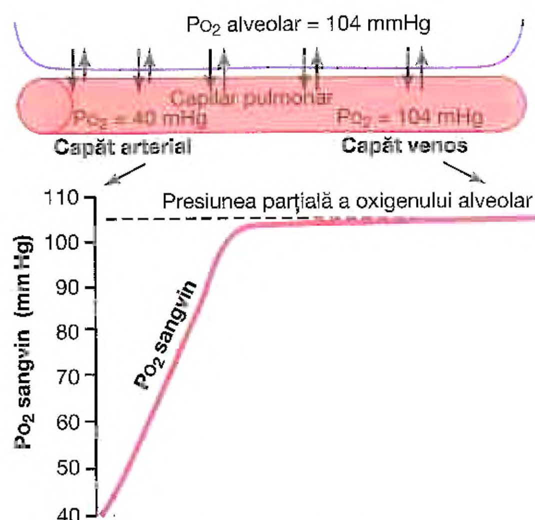


Figura 41-1. Transportul oxigenului în sângele capilar pulmonar. (Date obținute din *Milhorn HT Jr, Pulley PE Jr: A theoretical study of pulmonary capillary gas exchange and venous admixture. Biophys J 8:337, 1968.*)

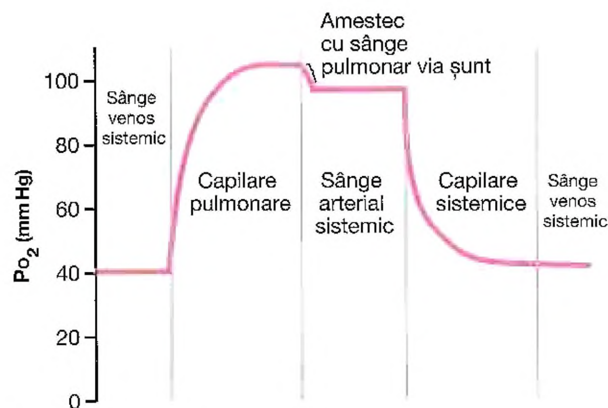


Figura 41-2. Variațiile PO_2 în sângele capilar pulmonar, în sângele arterial sistemic și în sângele capilar sistemic, demonstrând efectul "amestecului venos".



Figura 41-3. Difuziunea oxigenului dintr-un capilar periferic tisular în celule. (PO_2 în lichidul interstițial = 40 mmHg, iar PO_2 în celulele tisulare = 23 mmHg.)

cantitatea suplimentară de O_2 care mai difuzează în sânge este, în mod normal, redusă. Altfel spus, în mod normal, timpul de tranzit al sângelui prin capilarele pulmonare este de trei ori mai mare decât durata necesară oxigenării complete a acestuia. Prin urmare, în condiții de efort fizic, chiar dacă se produce scurtarea timpului de circulație a sângelui prin capilarele pulmonare, totuși sângele este oxigenat complet sau aproape complet.

TRANSPORTUL OXIGENULUI ÎN SÂNGELE ARTERIAL

Un volum de aproximativ 98% din sângele de la nivel pulmonar care intră în atriul stâng a străbătut deja capilarele alveolare și a fost oxigenat, având o valoarea a PO_2 de aproximativ 104 mmHg. Restul de 2% de sânge a trecut din aortă în circulația bronșică, asigurând vascularizația nutritivă a țesuturilor pulmonare, nefiind expus aerului pulmonar. Acest flux sangvin este denumit "flux șuntat", ceea ce înseamnă că sângele respectiv ocolește zonele de schimb gazos. La ieșirea din plămâni, valoarea PO_2 în sângele șuntat este aproximativ egală cu cea din sângele venos sistemic normal, de aproximativ 40 mmHg. Când sângele șuntat și sângele oxigenat din capilarele alveolare se amestecă în venele pulmonare, acest așa-numit *amestec venos de sânge* produce scăderea la 95 mmHg a valorii PO_2 în sângele venos care intră în jumătatea stângă a inimii și care este pompat ulterior în aortă. Variațiile PO_2 sangvin la diferite niveluri ale sistemului circulator sunt prezentate în **Figura 41-2**.

DIFUZIUNEA OXIGENULUI DIN CAPILARELE PERIFERICE ÎN FLUIDELE TISULARE

Când sângele arterial ajunge în țesuturile periferice, valoarea PO_2 în capilare este de 95 mmHg. Însă, după cum reiese din **Figura 41-3**, valoarea PO_2 în *lichidul interstițial* care înconjoară celulele țesuturilor este de numai 40 mmHg. Astfel, există un gradient presional inițial extrem de mare, care produce difuziunea rapidă a O_2 din sângele capilar în țesuturi – acest proces se desfășoară atât de rapid încât valoarea PO_2 din capilare scade până aproape de nivelul de 40 mmHg al PO_2 din interstițiu. Prin urmare, valoarea PO_2 în sângele care părăsește capilarele tisulare și pătrunde în venele sistemice este de aproximativ 40 mmHg.

Creșterea fluxului sangvin determină creșterea PO_2 a lichidului interstițial. Dacă debitul circulator al unui țesut este crescut, la nivelul acestuia vor fi transportate cantități mai mari de O_2, iar valoarea PO_2 în țesutul respectiv va crește corespunzător. Acest efect este prezentat în **Figura 41-4**. Se observă cum o creștere a fluxului sangvin la o valoare de 400% față de normal induce creșterea PO_2 de la 40 mmHg (valoare corespunzătoare punctului A din figură) la 66 mmHg (valoare corespunzătoare punctului B). Cu toate acestea, valoarea maximă la care poate ajunge PO_2, în condițiile unui debit circulator maximal, este de 95 mmHg, deoarece aceasta este valoarea presiunii parțiale a O_2 în sângele arterial. În sens invers, dacă fluxul sangvin printr-un țesut este redus, valoarea PO_2 în țesutul respectiv scade, după cum indică punctul C din figură.

Efectul ratei metabolismului tisular asupra PO_2 din lichidul interstițial. Dacă metabolismul celular consumă mai mult O_2 decât în mod normal, acest lucru antrenează

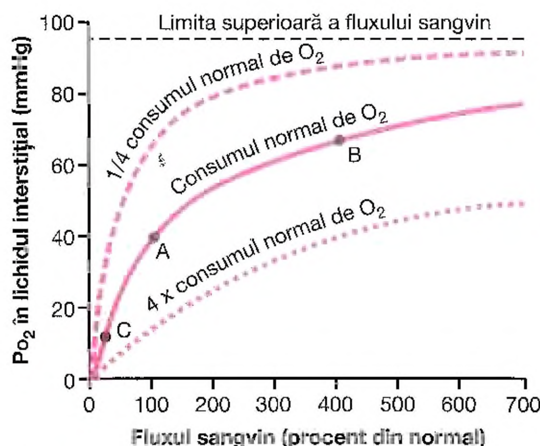


Figura 41-4. Efectul fluxului sangvin și al ratei consumului de oxigen asupra PO_2 tisular.



Figura 41-5. Absorbția dioxidului de carbon în sângele din capilarele tisulare. (PCO_2 intracelular = 46 mmHg, iar PCO_2 în lichidul interstițial = 45 mmHg.)

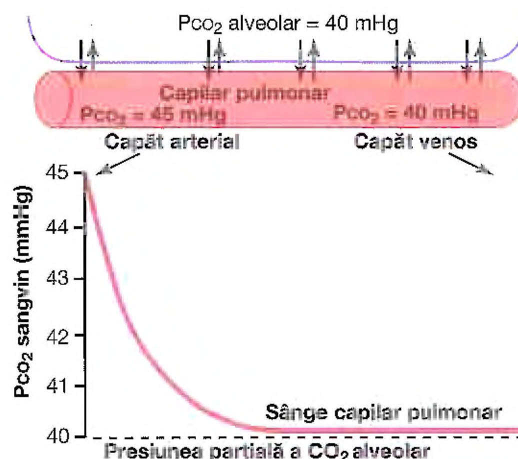


Figura 41-6. Difuziunea dioxidului de carbon din sângele pulmonar în alveolă. (Date obținute din *Milhorn HT Jr, Pulley PE Jr: A theoretical study of pulmonary capillary gas exchange and venous admixture. Biophys J 8:337, 1968.)*

scăderea PO_2 în lichidul interstițial. **Figura 41-4** ilustrează și acest efect, indicând reducerea PO_2 în lichidul interstițial când consumul celular de O_2 este crescut și creșterea PO_2 în lichidul interstițial când consumul celular de O_2 este scăzut.

Rezumând, PO_2 tisular este condiționat de echilibrul dintre (1) rata transportului sangvin al O_2 în țesuturi, și (2) rata consumului de O_2 la nivelul țesuturilor.

DIFUZIUNEA OXIGENULUI DIN CAPILARELE PERIFERICE ÎN CELULELE ȚESUTURILOR

Celulele consumă oxigen în permanență. În consecință, valoarea PO_2 în celulele țesuturilor periferice rămâne mai mică decât valoarea PO_2 în capilarele periferice. De asemenea, în multe situații, distanța fizică dintre capilare și celule este semnificativă. Prin urmare, PO_2 intracelular are valori cuprinse în mod normal între 5 mmHg și 40 mmHg, valoarea medie (stabilită prin măsurare directă la animale de experiență) fiind de 23 mmHg. Deoarece presiunea O_2 necesară menținerii proceselor chimice intracelulare oxidative este în mod normal cuprinsă între 1 și 3 mmHg, se poate observa că nivelul scăzut de 23 mmHg al PO_2 intracelular este mai mult decât adecvat și asigură un factor de siguranță mare.

DIFUZIUNEA DIOXIDULUI DE CARBON DIN CELULELE ȚESUTURILOR PERIFERICE ÎN CAPILARE ȘI DIN CAPILARELE PULMONARE ÎN ALVEOLE

În urma utilizării intracelulare, O_2 este transformat în întregime în CO_2, transformare ce determină creșterea PCO_2 intracelular; din cauza valorilor crescute ale PCO_2 intracelular, se produce difuziunea CO_2 din celule în capilarele tisulare, acesta fiind transportat ulterior de sânge la plămâni. La nivel pulmonar, CO_2 difuzează din capilarele pulmonare în alveole și este eliminat prin expirație.

Așadar, în fiecare secvență a transportului gazelor respiratorii, CO_2 difuzează exact în sens opus difuziunii O_2. Diferența majoră între difuziunea CO_2 și difuziunea O_2 este însă alta, și anume: *CO_2 difuzează de 20 de ori mai rapid decât O_2*. Prin urmare, gradientele presionale necesare producerii difuziunii CO_2 sunt, de fiecare dată, mult mai mici decât gradientele presionale necesare producerii difuziunii O_2. Presiunile CO_2 au aproximativ următoarele valori:

1. PCO_2 intracelular, 46 mmHg; PCO_2 interstițial, 45 mmHg. Prin urmare, gradientul dintre cele două presiuni măsoară 1 mmHg, după cum reiese și din **Figura 41-5**.
2. PCO_2 în sângele arterial care pătrunde în țesuturi, 40 mmHg; PCO_2 în sângele venos care părăsește țesuturile, 45 mmHg. Deci, după cum se observă și în **Figura 41-5**, sângele din capilarele tisulare egalează valoarea de 45 mmHg a PCO_2 interstițial.
3. PCO_2 în sângele care pătrunde prin capătul arterial al capilarelor pulmonare, 45 mmHg; PCO_2 în aerul alveolar, 40 mmHg. Prin urmare, este necesar un gradient presional de numai 5 mmHg pentru a produce difuziunea CO_2 din capilarele pulmonare în alveole. Mai mult, după cum reiese din **Figura 41-6**, valoarea PCO_2 în sângele capilar pulmonar scade până la nivelul de 40 mmHg al PCO_2 alveolar înainte ca sângele să fi parcurs mai mult de o treime din lungimea capilarului.

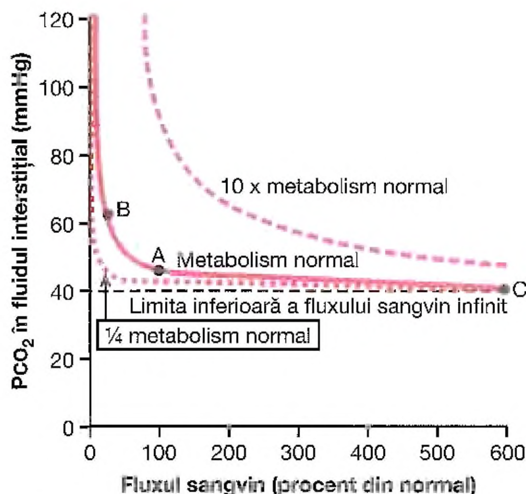


Figura 41-7. Efectul fluxului sangvin și al ratei metabolice asupra PCO_2 din țesuturile periferice.

Acest efect este similar celui întâlnit în cazul difuziunii O_2, cu excepția faptului că se desfășoară în direcție opusă.

Efectul ratei metabolismului tisular și al fluxului sangvin tisular asupra PCO_2 interstițial. Fluxul sangvin prin capilarele tisulare și metabolismul tisular influențează PCO_2 în sens opus efectului acestora asupra PO_2 tisular. Aceste efecte sunt prezentate în **Figura 41-7**, după cum urmează:

1. Scăderea fluxului sangvin de la valoarea normală (punctul A) la un sfert din normal (punctul B) determină creșterea PCO_2 tisular de la valoarea normală de 45 mmHg la nivelul ridicat de 60 mmHg. În sens invers, creșterea fluxului sangvin de șase ori peste valoarea normală (punctul C) induce scăderea PCO_2 interstițial de la valoarea normală de 45 mmHg la 41 mmHg, nivel aproape egal cu valoarea PCO_2 în sângele arterial care pătrunde în capilarele tisulare (40 mmHg).
2. Se observă că o creștere de 10 ori a ratei metabolice tisulare antrenează creșterea marcată a PCO_2 în lichidul interstițial indiferent de valoarea debitului circulator, în timp ce scăderea ratei metabolice la un sfert din valoarea normală determină scăderea PCO_2 interstițial la nivelul de aproximativ 41 mmHg, apropiindu-se de valoarea PCO_2 în sângele arterial (40 mmHg).

ROLUL HEMOGLOBINEI ÎN TRANSPORTUL OXIGENULUI

În mod normal, aproximativ 97% din oxigen este transportat de la plămâni în țesuturile periferice sub forma unui compus chimic cu hemoglobina din eritrocite. Restul de 3% este transportat sub formă dizolvată în apa din plasmă și apa din celulele sangvine. Deci, *în condiții normale*, oxigenul este transportat la țesuturi aproape în întregime de către hemoglobină.

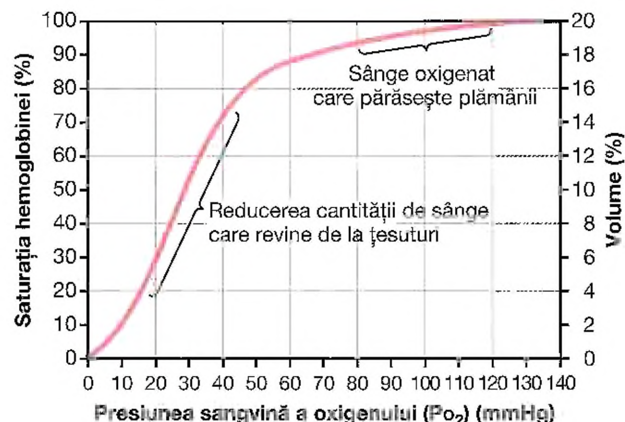


Figura 41-8. Curba de disociere a oxihemoglobinei.

COMBINAREA REVERSIBILĂ A O_2 CU HEMOGLOBINA

Proprietățile chimice ale hemoglobinei sunt prezentate în Capitolul 33, unde se menționează că molecula de O_2 se leagă labil și reversibil de porțiunea hem a hemoglobinei. La valori mari ale PO_2, cum sunt cele din capilarele pulmonare, O_2 se combină cu hemoglobina, dar când PO_2 are valori mici, cum sunt cele din capilarele tisulare, O_2 este eliberat de hemoglobină. Acesta este mecanismul de bază care asigură transportul O_2 de la plămâni la țesuturi.

Curba de disociere a oxihemoglobinei. **Figura 41-8** prezintă curba de disociere a oxihemoglobinei, care relevă creșterea progresivă a procentului de oxihemoglobină în paralel cu creșterea PO_2 sangvin; acest procent reprezintă *procentul de saturație al hemoglobinei.* Deoarece în sângele care părăsește plămânii și pătrunde în arterele sistemice valoarea PO_2 este, în mod normal, de aproximativ 95 mmHg, rezultă clar din curba de disociere faptul că *procentul obișnuit de saturație cu O_2 al sângelui arterial sistemic este în medie de 97%.* În schimb, în sângele venos normal, care se întoarce din țesuturile periferice, PO_2 are o valoare de aproximativ 40 mmHg, iar *saturația hemoglobinei este în medie de 75%.*

Cantitatea maximă de oxigen care se poate combina cu hemoglobina din sânge. Sângele unui om normal conține aproximativ 15 grame de hemoglobină la fiecare 100 ml, și fiecare gram de hemoglobină poate lega o cantitate maximă de 1,34 ml de O_2 (1,39 ml în cazul hemoglobinei chimic pure, această valoare fiind diminuată în cazul existenței compușilor impuri de tipul methemoglobinei). Prin urmare, înmulțind 15 grame cu 1,34 se obține rezultatul 20,1, care înseamnă că, în medie, cele 15 grame de hemoglobină din 100 ml de sânge pot lega o cantitate de 20 ml de O_2, în condițiile existenței unei hemoglobine saturate 100%. Acest rezultat se exprimă de obicei ca *20 de volume la sută.* Pentru realizarea curbei de disociere a oxihemoglobinei în cazul unui om normal, poate fi exprimată

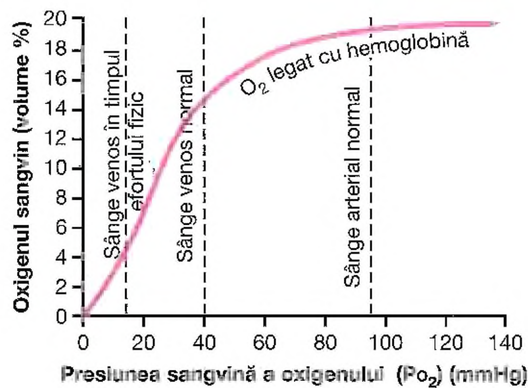


Figura 41-9. Efectul PO_2 sangvin asupra cantității de oxihemoglobină din 100 ml de sânge.

cantitatea de O_2 în volume % (procentual), după cum indică scala din partea dreaptă a graficului din **Figura 41-8**, în locul gradului de saturație al hemoglobinei.

Cantitatea de oxigen eliberată prin disocierea oxihemoglobinei în timp ce sângele arterial sistemic parcurge țesuturile. În mod normal, în sângele arterial sistemic a cărui saturație în O_2 este de 97%, cantitatea totală de O_2 *legată la hemoglobină* este de aproximativ 19,4 ml la 100 ml de sânge, după cum este ilustrat în **Figura 41-9**. În timpul străbaterii capilarelor tisulare, această cantitate scade, în medie, la 14,4 ml (PO_2 egală cu 40 mmHg, hemoglobina este saturată 75%). Așadar, *în condiții normale, o cantitate de aproximativ 5 ml de O_2 este transportată de la plămâni la țesuturi de fiecare 100 ml de sânge.*

Transportul oxigenului crește semnificativ în timpul efortului fizic intens. În timpul unui efort fizic intens, celulele musculare au o rată crescută de utilizare a O_2, care, în situații extreme, poate determina scăderea PO_2 în lichidul interstițial de la valoarea normală de 40 mmHg la o valoare inferioară, de 15 mmHg. La o presiune atât de scăzută, o cantitate de doar 4,4 ml de O_2 rămâne legată de hemoglobină în fiecare 100 ml de sânge, după cum reiese din **Figura 41-9**. În consecință, diferența dintre 19,4 și 4,4 înseamnă 15 ml și reprezintă cantitatea de O_2 eliberată de fapt țesuturilor de către fiecare volum de 100 ml de sânge. Deci, fiecare volum de 100 ml de sânge care străbate țesuturile furnizează de trei ori mai mult O_2 decât în mod normal. De asemenea, trebuie reținut faptul că debitul cardiac poate crește de șase sau șapte ori în cazul maratoniștilor bine antrenați. Prin urmare, înmulțind creșterea numerică a debitului cardiac (6-7 ori) cu creșterea numerică a cantității de O_2 transportat în fiecare volum de sânge (3 ori) rezultă o creștere de 20 de ori a transportului de O_2 la țesuturi. Ulterior în cadrul acestui capitol se va vedea că o serie de alți factori facilitează aportul de O_2 la mușchi în condiții de efort fizic, astfel încât, de cele mai multe ori, PO_2 tisular scade numai foarte puțin sub valoarea normală chiar în cursul celui mai intens efort.

Coeficientul de utilizare a oxigenului. Procentul de sânge care cedează oxigenul său în timp ce străbate capilarele tisulare este denumit *coeficient de utilizare* a oxigenului. Valoarea normală a acestui coeficient este de aproximativ 25%, lucru deductibil din discuția anterioară – cu alte cuvinte, 25% din oxihemoglobină disociază, cedând O_2 țesuturilor. În timpul unui efort fizic intens, coeficientul general de utilizare a O_2 poate crește la valori cuprinse între 75 și 85%. La nivel local, unde fluxul sangvin este extrem de lent sau rata metabolică este foarte mare, valorile coeficienților de utilizare a oxigenului se pot apropia de 100% - altfel spus, întreaga cantitate de O_2 este cedată țesuturilor.

ROLUL HEMOGLOBINEI ÎN "TAMPONAREA" PO_2 TISULAR

Deși are rol de transportor al O_2 la țesuturi, hemoglobina îndeplinește și altă funcție de importanță vitală. Acest rol este reprezentat de sistemul "tampon al oxigenului tisular". Cu alte cuvinte, hemoglobina sangvină este principalul factor care produce stabilizarea PO_2 în țesuturi. Acest efect poate fi explicat după cum urmează.

Rolul hemoglobinei în menținerea unei valori cvasiconstante a PO_2 în țesuturi. În condiții bazale, țesuturile necesită un aport de aproximativ 5 ml de O_2 la fiecare volum de 100 ml de sânge care străbate capilarele tisulare. Revenind la curba de disociere a oxihemoglobinei, prezentată în **Figura 41-9**, se observă faptul că pentru eliberarea a 5 ml de O_2 din 100 ml de sânge, valoarea PO_2 scade la aproximativ 40 mmHg. Prin urmare, PO_2 nu poate să depășească nivelul de 40 mmHg în mod normal, deoarece, în caz contrar, necesarul de O_2 al țesuturilor nu ar putea disocia din oxihemoglobină. În acest mod, hemoglobina setează, în condiții normale, valoarea maximă a PO_2 în țesuturi la aproximativ 40 mmHg.

În schimb, în condiții de efort fizic intens, hemoglobina trebuie să cedeze țesuturilor cantități suplimentare de O_2 (de 20 de ori mai mari decât cele normale). Însă acest lucru este posibil printr-o scădere mică a PO_2 tisular, din cauza (1) pantei abrupte a curbei de disociere și (2) a creșterii fluxului sangvin tisular ca urmare a scăderii PO_2; altfel spus, o scădere foarte mică a PO_2 determină eliberarea unor cantități mari de O_2 suplimentar prin disocierea oxihemoglobinei. Ulterior, se poate remarca faptul că hemoglobina sangvină asigură aportul de O_2 la țesuturi în mod automat, la o valoare a PO_2 care este menținută strict între 15 și 40 mmHg.

Când concentrația oxigenului în aerul atmosferic se modifică semnificativ, efectul de tamponare al hemoglobinei reușește să mențină un nivel cvasiconstant al PO_2 tisular. Valoarea normală a PO_2 în aerul alveolar este de aproximativ 104 mmHg, dar în condițiile escaladării unui munte sau ale zborului cu un avion, PO_2 ar putea scădea la mai puțin de jumătate din această valoare. În schimb, în cazul pătrunderii în spații cu

aer comprimat, cum ar fi adâncul mării sau camerele presurizate, PO_2 ar putea deveni de 10 ori mai mare decât valoarea normală. În realitate însă, chiar și în aceste situații, PO_2 variază foarte puțin.

Din curba de disociere a oxihemoglobinei din **Figura 41-8** reiese că atunci când PO_2 alveolar scade la valoarea de 60 mmHg, saturația în O_2 a hemoglobinei arteriale încă este de 89% - numai cu 8% mai mică decât valoarea normală de 97% a saturației. Mai mult, țesuturile încă absorb o cantitate de aproximativ 5 ml de O_2 din fiecare volum sangvin de 100 ml care străbate țesuturile; pentru ca O_2 să poată disocia, se produce scăderea PO_2 în sângele venos la valoarea de 35 mmHg – numai cu 5 mmHg mai mică decât valoarea normală de 40 mmHg. Astfel, PO_2 tisular se modifică greu, în pofida scăderii marcate a PO_2 alveolar de la 104 la 60 mmHg.

În schimb, atunci când valoarea PO_2 alveolar crește la 500 mmHg, saturația maximă în O_2 a hemoglobinei nu poate depăși 100%, creșterea acesteia fiind de numai 3% peste nivelul obișnuit de 97%. Numai o cantitate redusă de O_2 suplimentar se va dizolva în sânge, după cum se va discuta în cele ce urmează. Ulterior, în timp ce sângele străbate capilarele tisulare și cedează țesuturilor câțiva mililitri de O_2, se produce scăderea PO_2 în sângele capilar la o valoare cu câțiva milimetri coloană de mercur mai mare decât valoarea normală de 40 mmHg. În consecință, nivelul O_2 alveolar poate varia considerabil – PO_2 de la 60 la mai mult de 500 mmHg - și totuși nivelul PO_2 în țesuturile periferice nu variază cu mai mult de câțiva milimetri față de nivelul normal, *demonstrând rolul sistemului hemoglobinei sangvine în "tamponarea oxigenului" tisular.*

FACTORI CARE PRODUC DEVIEREA CURBEI DE DISOCIERE A OXIHEMOGLOBINEI – IMPORTANȚA ACESTORA ÎN TRANSPORTUL OXIGENULUI

Curbele de disociere a oxihemoglobinei prezentate în **Figurile 41-8** și **41-9** utilizează parametrii sângelui normal.

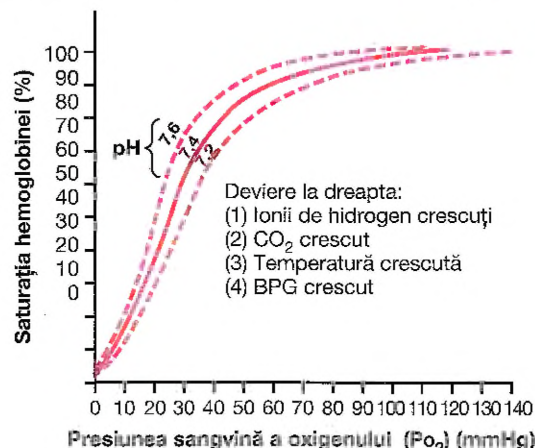


Figura 41-10. Devierea către dreapta a curbei de disociere a oxihemoglobinei ca urmare a creșterii concentrației ionilor de hidrogen (care produce scăderea pH-ului). BPG, 2,3-bifosfoglicerat.

Există însă o serie de factori care pot devia curba de disociere a oxihemoglobinei într-un sens sau celălalt, după cum se poate remarca în **Figura 41-10**. Din această figură reiese că atunci când aciditatea sangvină crește, ca urmare a scăderii pH-ului de la valoarea normală de 7,4 la 7,2, curba de disociere a oxihemoglobinei deviază către dreapta, în medie cu aproximativ 15%. În schimb, creșterea pH-ului de la valoarea normală de 7,4 la 7,6 antrenează devierea similară a curbei către stânga.

Pe lângă modificările pH-ului, există și alți factori care pot produce devierea curbei. Trei dintre aceștia, care produc devierea curbei către *dreapta*, sunt (1) creșterea concentrației CO_2, (2) creșterea temperaturii sângelui și (3) creșterea nivelului 2,3-bifosfogliceratului (BPG), care este un compus fosfat important din punct de vedere metabolic și ale cărui concentrații sangvine variază în funcție de parametrii statusului metabolic.

CREȘTEREA APORTULUI DE OXIGEN LA ȚESUTURI CÂND NIVELUL DIOXIDULUI DE CARBON ȘI AL IONILOR DE HIDROGEN PRODUCE DEVIEREA CURBEI DE DISOCIERE A OXIHEMOGLOBINEI – EFECTUL BOHR

Devierea către dreapta a curbei de disociere a oxihemoglobinei ca urmare a creșterii concetrației sangvine a CO_2 și a ionilor de hidrogen produce o intensificare semnificativă a eliberării O_2 din sânge în țesuturi și a oxigenării sângelui la nivel pulmonar. Acesta este *efectul Bohr* și poate fi explicat în felul următor: pe măsură ce sângele străbate țesuturile, CO_2 difuzează din celulele țesuturilor în sânge. Acest lucru produce creșterea PCO_2 sangvin, ceea ce determină creșterea nivelului sangvin de H_2CO_3 (acid carbonic) și creșterea concentrației ionilor de hidrogen. Aceste modificări produc devierea curbei de disociere a oxihemoglobinei către dreapta și în sens descendent, după cum se observă în **Figura 41-10**, forțând disocierea O_2 de hemoglobină și mărind astfel cantitățile de O_2 furnizate țesuturilor.

La nivel pulmonar evenimentele se desfășoară similar dar în direcție inversă, CO_2 difuzând din sânge în alveole. Acest lucru înseamnă scăderea PCO_2 sangvin și a concentrației ionilor de hidrogen, ceea ce determină devierea curbei de disocierea a oxihemoglobinei către stânga și în sens ascendent. Prin urmare, se produce creșterea cantității de O_2 care se combină cu hemoglobina la o valoare dată a PO_2 alveolar, fapt care antrenează creșterea transportului de O_2 la țesuturi.

EFECTUL BPG DE DEVIERE LA DREAPTA A CURBEI DE DISOCIERE A OXIHEMOGLOBINEI

Concentrația sangvină normală de BPG păstrează devierea ușoară, constantă și puțin către dreapta a curbei de disociere a oxihemoglobinei. În condiții de hipoxie prelungită mai mult de câteva ore, concentrația sangvină de BPG crește

considerabil și determină accentuarea devierii către dreapta a curbei de disociere a oxihemoglobinei. Acest fapt intensifică eliberarea O_2 în țesuturi la o valoare a presiunii O_2 tisular cu 10 mmHg mai mare decât în condițiile unei valori normale a BPG. Prin urmare, în anumite situații, mecanismul BPG poate deveni important în adaptarea organismului la hipoxie, în special la hipoxia produsă prin flux sangvin tisular redus.

DEVIEREA SPRE DREAPTA A CURBEI DE DISOCIERE A OXIHEMOGLOBINEI ÎN CONDIȚII DE EFORT FIZIC

În condiții de efort fizic există câțiva factori care produc devierea marcată către dreapta a curbei de disociere a oxihemoglobinei și astfel eliberează cantități suplimentare de O_2 fibrelor musculare care participă activ la efort. Musculatura angajată în efortul fizic produce CO_2 în cantități mari; acesta, împreună cu alți câțiva acizi eliberați din mușchi produc creșterea concentrației sangvine a ionilor de hidrogen la nivelul capilarelor musculare. În plus, temperatura musculaturii crește adesea cu 2-3°C, fapt care poate crește suplimentar eliberarea de O_2. Acțiunea combinată a acestor factori produce devierea marcată către dreapta a curbei de disociere a oxihemoglobinei din *sângele din capilarele musculare*. Devierea curbei către dreapta forțează disocierea O_2 de hemoglobină și eliberarea acestuia în mușchi la valori ale PO_2 de până la 40 mmHg, chiar și după ce 70% din O_2 a fost disociat de hemoglobină. Apoi, la nivel pulmonar, devierea curbei se produce în sens opus, ceea ce permite preluarea unor cantități suplimentare de O_2 din alveole.

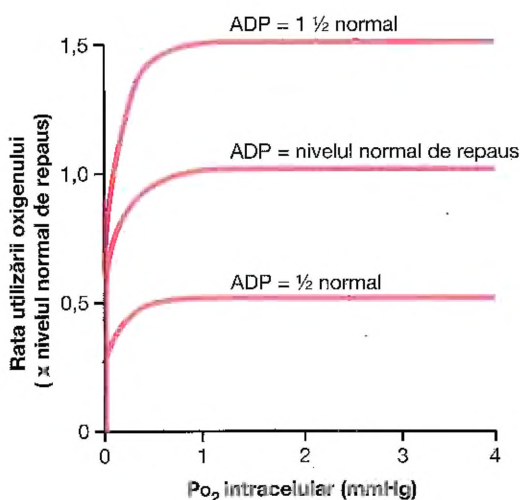


Figura 41-11. Efectul adenozin difosfatului (ADP) intracelular și cel al PO_2 intracelular asupra ratei consumului celular de oxigen. Trebuie subliniat că atât timp cât valoarea PO_2 intracelular se menține mai mare de 1 mmHg, factorul de control asupra ratei consumului de oxigen este concentrația ADP-ului intracelular.

CONSUMUL METABOLIC DE OXIGEN LA NIVEL CELULAR

Efectul PO_2 intracelular asupra ratei consumului de oxigen. Pentru desfășurarea normală a reacțiilor chimice intracelulare este necesar un nivel relativ mic al presiunii intracelulare a O_2. Explicația constă în faptul că sistemele enzimatice respiratorii ale celulei, prezentate în Capitolul 68 sunt astfel programate încât atunci când valoarea PO_2 celular depășește 1 mmHg, disponibilitatea O_2 nu mai constituie un factor limitativ al ratei reacțiilor chimice. În schimb, principalul factor limitativ devine *concentrația de adenozin difosfat* (ADP) din celule. Acest efect este evidențiat în **Figura 41-11**, care prezintă relația dintre nivelul PO_2 intracelular și rata consumului de O_2 la diferite concentrații de ADP. Se observă că oricând valoarea PO_2 intracelular depășește 1 mmHg, rata consumului de O_2 devine constantă pentru o valoare dată a concentrației intracelulare de ADP. Invers, când concentrația de ADP este modificată, rata consumului de O_2 variază proporțional cu variațiile concentrației ADP.

Conform explicațiilor din Capitolul 3, atunci când adenozin trifosfatul (ATP) este utilizat de către celule în scopul producerii de energie, are loc conversia acestuia în ADP. Creșterea concentrației de ADP determină creșterea consumului metabolic de O_2; O_2 se combină cu diferitele substanțe nutritive de la nivel celular, generând energie care este utilizată pentru reconvertirea ADP în ATP. *În condiții fiziologice, rata consumului celular de O_2 este controlată în principal de rata consumului energetic al celulelor – cu alte cuvinte, de rata la care ADP este format din ATP.*

Efectul distanței pe care se produce difuziunea din capilar în celulă asupra consumului de oxigen. Celulele țesuturilor se găsesc rareori la o distanță mai mare de 50 μ de capilare și, în mod normal, O_2 poate difuza imediat din sângele capilar în celulă, asigurând aportul de O_2 necesar metabolismului. Cu toate acestea, ocazional, celulele pot fi localizate la distanță de capilare, iar rata difuziunii O_2 în aceste celule poate fi atât de redusă încât PO_2 intracelular scade sub nivelul critic necesar menținerii unui metabolism celular maximal. Astfel, în aceste condiții, consumul celular de O_2 este *limitat de difuziune* și nu mai depinde de cantitatea de ADP format în celule. Această situație nu este aproape niciodată întâlnită în mod normal, fiind prezentă numai în situații patologice.

Efectul fluxului sangvin asupra consumului metabolic de oxigen. Cantitatea totală de O_2 disponibil pentru consum în fiecare minut la nivelul unui anumit țesut este determinată de (1) cantitatea de O_2 care poate fi transportată la țesut în fiecare volum de 100 ml de sânge și (2) debitul circulator. Dacă debitul circulator scade la zero, cantitatea de O_2 disponibil va fi de asemenea egală cu zero. Așadar, există situații în care debitul circulator printr-un țesut este atât de scăzut încât PO_2 tisular scade sub valoarea critică de 1 mmHg, care este necesară metabolismului intracelular. În

aceste condiții, rata consumului tisular de O_2 este *limitată de fluxul sangvin*. Stările nu pot persista pentru că celulele primesc mai puțin O_2 decât este necesar pentru a asigura viabilitatea celulelor.

Transportul oxigenului sub formă dizolvată

La valoarea normală a PO_2 arterial de 95 mmHg, o cantitate de aproximativ 0,29 ml de O_2 este dizolvată în fiecare volum de 100 ml de apă din sânge; când PO_2 sangvin scade la valoarea normală de 40 mmHg în capilarele țesuturilor, cantitatea de O_2 dizolvat scade la 0,12 ml. Cu alte cuvinte, o cantitate de 0,17 ml de O_2 este transportată în mod normal la țesuturi sub formă dizolvată în fiecare volum de 100 ml de sânge arterial. Această cantitate poate fi comparată cu volumul de 5 ml de O_2 transportat sub formă legată de hemoglobina hematiilor. Așadar, cantitatea de O_2 transportată la țesuturi sub formă dizolvată este redusă în mod normal, reprezentând aproximativ 3% din cantitatea totală de O_2 transportat, spre deosebire de O_2 legat de hemoglobină care reprezintă 97% din cantitatea totală de O_2.

În timpul unui efort fizic intens, când hemoglobina eliberează de trei ori mai mult O_2 la nivelul țesuturilor, cantitatea relativă de O_2 transportată sub formă dizolvată scade la 1,5% din cantitatea totală de O_2. Însă, dacă se inspiră O_2 la valori mari ale PO_2 alveolar, cantitatea de O_2 transportată sub formă dizolvată poate crește semnificativ, producând uneori acumulări excesive de O_2 la nivel tisular, urmate de apariția "intoxicației cu O_2". În această situație, evoluția poate fi către convulsii cerebrale sau chiar deces, după cum se precizează în Capitolul 45, în discuția despre respirarea de O_2 cu presiune crescută în rândul scafandrilor la mare adâncime.

Combinarea hemoglobinei cu monoxidul de carbon – disocierea O_2

Monoxidul de carbon (CO) se combină cu hemoglobina la nivelul aceluiași situs molecular la care este legat O_2; CO poate disloca O_2 legat de hemoglobină, fapt care determină scăderea capacității sângelui de a transporta O_2. Mai mult, afinitatea hemoglobinei pentru CO este de 250 de ori mai mare decât pentru O_2, după cum demonstrează curba de disociere a carboxihemoglobinei din **Figura 41-12**. Această curbă este aproape identică cu curba de disociere a oxihemoglobinei, cu excepția faptului că presiunile parțiale ale CO, indicate pe abscisă, sunt la nivel de 1/250 ori față de presiunile parțiale ale O_2 corespunzătoare curbei de disociere a oxihemoglobinei din **Figura 41-8**. În consecință, o presiune parțială a CO de numai 0,4 mmHg în aerul alveolar, reprezentând a 250-a parte din valoarea normală a presiunii O_2 alveolar (PO_2 = 100 mmHg), asigură o competiție egală între CO și O_2 pentru ocuparea situsurilor moleculei de hemoglobină și, în acest fel, jumătate din hemoglobina sangvină se va combina cu CO în locul O_2. Deci, o valoare de numai 0,6 mmHg (o concentrație volumetrică mai mică decât 1 parte de CO la 1000 de părți de aer) a presiunii CO poate fi letală.

Deși cantitatea de O_2 din sânge este mult diminuată în intoxicația cu CO, PO_2 sangvin poate avea valori normale. Această situație face ca expunerea la CO să fie extrem de periculoasă, deoarece sângele își păstrează culoarea roșu intens și nu există semne directe de hipoxemie, cum ar fi colorația albăstrie a vârfurilor degetelor sau a buzelor (cianoza). De asemenea, valoarea PO_2 nu este scăzută, iar mecanismul de feedback care în mod normal produce creșterea ratei respiratorii ca răspuns la scăderea concentrației O_2 (reflectată, de regulă, prin scăderea PO_2) este absent. Deoarece creierul este unul dintre primele organe afectate de hipoxemie, persoana afectată poate manifesta dezorientare și pierderea stării de conștiență înainte de a putea conștientiza pericolul.

În cazul intoxicației severe cu CO, tratamentul constă în administrarea de O_2 pur, deoarece O_2 cu presiune alveolară crescută poate disloca rapid CO din legăturile cu hemoglobina. Pacientului i se poate administra simultan și CO_2 5% în vederea stimulării puternice a centrului respirator, care conduce la creșterea ventilației alveolare și la reducerea concentrației alveolare a CO. Prin tratamentul intensiv cu O_2 și CO_2, CO poate fi eliminat din sânge de 10 ori mai rapid decât în absența tratamentului.

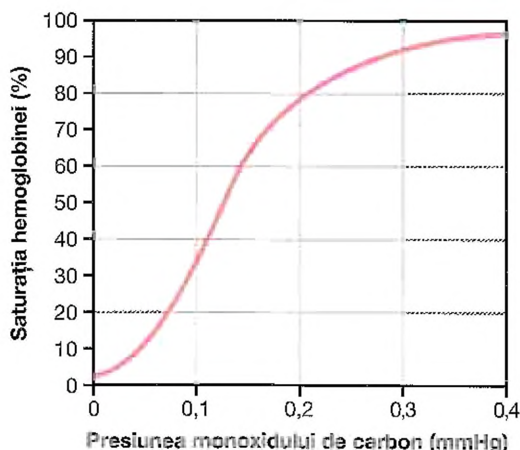


Figura 41-12. Curba de disociere a carboxihemoglobinei. Se remarcă valorile extrem de scăzute ale presiunii monoxidului de carbon care permit combinarea acestuia cu hemoglobina.

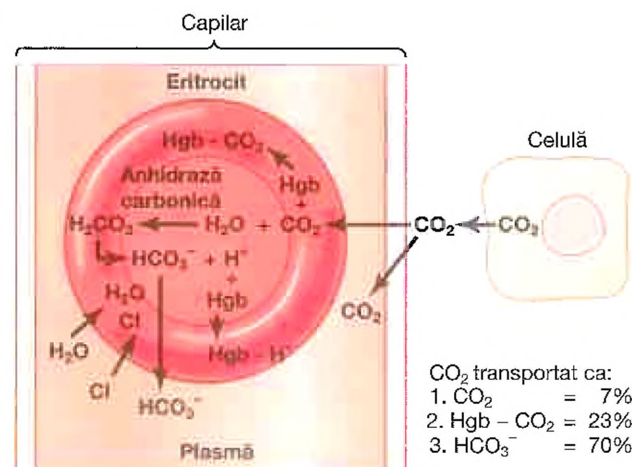


Figura 41-13. Transportul dioxidului de carbon în sânge.

TRANSPORTUL DIOXIDULUI DE CARBON ÎN SÂNGE

Transportul sangvin al CO_2 nu este atât de problematic precum transportul O_2 deoarece, chiar în condiții anormale, CO_2 poate fi transportat în cantități mult mai mari decât O_2. Totuși, cantitatea de CO_2 din sânge intervine în echilibrul acido-bazic al lichidelor corpului, care este prezentat în Capitolul 31. În condiții normale, de repaus, *în medie o cantitate de 4 ml de CO_2 este transportată de la țesuturi la plămâni în fiecare volum de 100 ml de sânge.*

FORME CHIMICE DE TRANSPORT AL DIOXIDULUI DE CARBON

Procesul de transport al CO_2 începe cu difuziunea acestuia din celulele țesuturilor în sânge sub formă de CO_2 molecular dizolvat. Odată intrat în capilarele tisulare, CO_2 declanșează aproape instantaneu o multitudine de reacții fizice și chimice, prezentate în **Figura 41-13**, care joacă un rol esențial pentru transportul CO_2.

Transportul dioxidului de carbon sub formă dizolvată

O mică parte a CO_2 este transportată la plămâni în stare dizolvată. Trebuie reamintit faptul că valoarea PCO_2 în sângele venos este egală cu 45 mmHg, iar valoarea PCO_2 în sângele arterial este de 40 mmHg. Cantitatea de CO_2 dizolvată în sânge la o valoare a PCO_2 egală cu 45 mmHg este de aproximativ 2,7 ml/dl (2,7 volume la sută). Cantitatea dizolvată la o valoarea a PCO_2 egală cu 40 mmHg este de aproximativ 2,4 ml, sau cu 0,3 ml mai mică decât cea menționată anterior. În consecință, o cantitate de numai 0,3 ml de CO_2 este transportată sub formă dizolvată într-un volum egal cu 100 ml de sânge. Această valoare reprezintă aproximativ 7% din cantitatea totală de CO_2 transportată în mod normal în sânge.

Transportul dioxidului de carbon sub forma ionului bicarbonat

Reacția dioxidului de carbon cu apa din structura hematiilor – efectul anhidrazei carbonice. CO_2 dizolvat în sânge reacționează cu apa și formează *acidul carbonic*. Această reacție ar decurge mult mai lent și ar fi practic lipsită de importanță dacă în interiorul hematiilor nu ar exista o enzimă proteică denumită *anhidrază carbonică*, al cărei rol este de a cataliza reacția dintre CO_2 și apă și de a accelera rata acestei reacții de aproximativ 5000 de ori. Prin urmare, reacția din interiorul hematiilor nu se desfășoară în decursul mai multor secunde sau minute, așa cum se întâmplă în plasmă, ci extrem de rapid, ajungând la echilibru complet într-o fracțiune de secundă. Acest fenomen permite reacția unor cantități foarte mari de CO_2 cu apa din interiorul hematiilor înainte ca sângele să părăsească vasele capilare ale țesuturilor.

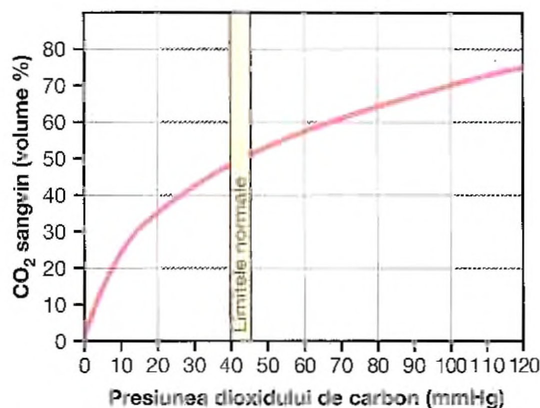


Figura 41-14. Curba de disociere a dioxidului de carbon.

Disocierea acidului carbonic în ion bicarbonat și ioni de hidrogen. Tot într-o fracțiune de secundă, acidul carbonic format în hematii ($H_2CO_3^-$) disociază în *ioni de hidrogen* și *ioni bicarbonat* (H^+ și HCO_3^-). Majoritatea ionilor de H^+ se combină ulterior cu hemoglobina hematiilor, deoarece structura proteică a hemoglobinei este un puternic factor-tampon acido-bazic. În schimb, mulți dintre ionii HCO_3^- difuzează din hematii în plasmă la schimb cu ionii de clor, care difuzează în sens invers. Acest schimb este posibil ca urmare a prezenței unei *proteine-transportor bicarbonat-clor* speciale de la nivelul membranei hematiilor, care asigură fluxul acestor doi ioni în sensuri opuse și cu viteze mari. Astfel, conținutul de ioni de clor al hematiilor din sângele venos este mai mare decât în hematiile din sângele arterial, fenomenul fiind denumit *transferul ionilor de clor (migrația clorului).*

Combinarea reversibilă a CO_2 cu apa din structura hematiilor sub influența anhidrazei carbonice asigură transportul de la țesuturi la plămâni a cel puțin 70% din CO_2. Prin urmare, aceasta este modalitatea principală de transport al CO_2. Într-adevăr, în cazul administrării unui inhibitor de anhidrază carbonică (acetazolamidă) la un animal de laborator în vederea blocării acțiunii anhidrazei carbonice a hematiilor, transportul CO_2 de la țesuturi se reduce atât de mult încât PCO_2 tisular poate crește de la valoarea normală de 45 mmHg la 80 mmHg.

Transportul dioxidului de carbon prin combinare cu hemoglobina și proteinele plasmatice – carbaminohemoglobina. Pe lângă faptul că reacționează cu apa, CO_2 reacționează direct și cu radicalii amino ai moleculei de hemoglobină, formând un compus denumit *carbaminohemoglobină* (CO_2Hgb). Combinarea CO_2 cu hemoglobina este rezultatul unei reacții reversibile care duce la formarea unei legături chimice labile; prin urmare, CO_2 poate fi ușor eliberat în alveole, unde valoarea PCO_2 este mai mică decât în capilarele pulmonare.

O cantitate mică de CO_2 reacționează în manieră similară cu proteinele plasmatice din capilarele tisulare. Această combinație este mai puțin semnificativă pentru transportul CO_2 deoarece, la nivel sangvin, cantitatea acestor proteine este de patru ori mai mică decât cantitatea de hemoglobină.

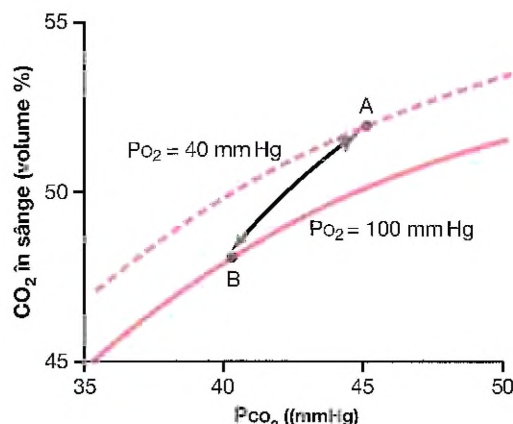


Figura 41-15. Porțiunile curbei de disociere a dioxidului de carbon care corespund valorilor PO_2 de 100 mmHg și 40 mmHg. *Săgeata* reprezintă efectul Haldane asupra transportului dioxidului de carbon.

Cantitatea de CO_2 care poate fi transportată de la țesuturile periferice la plămâni sub formă de carbaminohemoglobină și în combinație cu proteinele plasmatice reprezintă aproximativ 30% din cantitatea totală de CO_2 transportat – altfel spus, în mod normal o cantitate de aproximativ 1,5 ml de CO_2 într-un volum de 100 ml de sânge. Totuși, deoarece această reacție este mult mai lentă decât reacția CO_2 cu apa din structura hematiilor, este puțin probabil ca mecanismul carbaminic să transporte, în condiții normale, mai mult de 20% din cantitatea totală de CO_2.

CURBA DE DISOCIERE A DIOXIDULUI DE CARBON

Curba prezentată în **Figura 41-14** – denumită *curba de disociere a dioxidului de carbon* – indică dependența de PCO_2 a CO_2 sub toate formele sale. Se remarcă faptul că PCO_2 sangvin are o valoare normală cuprinsă între 40 mmHg în sângele arterial și 45 mmHg în sângele venos, acest interval valoric fiind foarte îngust. Se observă, de asemenea, că valoarea normală a concentrației CO_2 sub toate formele existente în sânge este de aproximativ 50 de volume la sută, însă numai o cantitate de 4 volume la sută (4 vol%) este schimbată în cursul transportului CO_2 de la țesuturi la plămâni. Cu alte cuvinte, concentrația acestuia crește la aproximativ 52 de volume la sută în timp ce sângele străbate țesuturile și scade la 48 de volume la sută când acesta străbate plămânii.

PRIN COMBINAREA OXIGENULUI CU HEMOGLOBINA ESTE ELIBERAT DIOXIDUL DE CARBON (EFECTUL HALDANE), DETERMINÂND CREȘTEREA TRANSPORTULUI CO_2

În cadrul acestui capitol s-a subliniat faptul că o creștere a concentrației CO_2 în sânge determină disocierea O_2 de hemoglobină (efectul Bohr), ceea ce reprezintă un factor important de creștere a transportului de O_2. Relația inversă este, de asemenea, valabilă: combinarea O_2 cu hemoglobina tinde să disloce CO_2, acesta urmând a fi eliminat din sânge. Într-adevăr, acest efect, denumit *efectul Haldane*, are un rol mult mai important din punct de vedere cantitativ în stimularea transportului CO_2 comparativ cu rolul efectului Bohr în stimularea transportului de O_2.

Efectul Haldane este consecința faptului că, prin combinarea O_2 cu hemoglobina la nivel pulmonar, hemoglobina devine un acid mai puternic. Acest fapt determină dislocarea CO_2 și difuziunea acestuia din sânge în alveole în două moduri: (1) Hemoglobina mult mai acidă se combină mai greu cu CO_2, pentru a forma carbaminohemoglobină, producând astfel dislocarea CO_2 din compușii carbamino existenți în sânge. (2) Aciditatea crescută a hemoglobinei determină eliberarea unui exces de ioni de hidrogen care se combină cu ionii bicarbonat formând acid carbonic; ulterior, acidul carbonic disociază în apă și CO_2, iar CO_2 difuzează din sânge în alveole și, în cele din urmă, în aerul expirat.

Figura 41-15 prezintă importanța cantitativă a efectului Haldane asupra transportului CO_2 de la țesuturi la plămâni. În această figură se pot observă două porțiuni restrânse din două curbe de disociere a CO_2: (1) când PO_2 este egală cu 100 mmHg, cum se întâmplă în capilarele sangvine pulmonare, și (2) când PO_2 este egală cu 40 mmHg, cum se întâmplă în capilarele tisulare. Punctul A indică faptul că, la valoarea normală de 45 mmHg PCO_2 tisular, o cantitate de CO_2 egală cu 52 de volume la sută se combină cu sângele. La pătrunderea în plămâni, PCO_2 scade la 40 mmHg și PO_2 crește la 100 mmHg. Dacă nu s-ar produce devierea curbei de disociere a CO_2 ca urmare a efectului Haldane, concentrația sangvină a CO_2 ar scădea la nivelul de 50 de volume la sută, ceea ce ar însemna pierderea unei cantități de CO_2 de numai 2 volume la sută. Însă creșterea PO_2 pulmonar produce devierea în jos a curbei de disociere a CO_2, de la nivelul curbei superioare la nivelul curbei inferioare din figură, astfel încât concentrația CO_2 scade la valoarea de 48 de volume la sută (punctul B). Aceasta înseamnă o pierdere suplimentară de 2 volume la sută. Deci, efectul Haldane produce dublarea cantității de CO_2 care difuzează din sânge în plămâni și, de asemenea, dublarea absorbției CO_2 din țesuturi.

Variațiile acidității sangvine în timpul transportului CO_2

Acidul carbonic format în urma difuziunii CO_2 în sângele din țesuturile periferice determină scăderea pH-ului sangvin. Cu toate acestea, reacția dintre acidul carbonic și factorii-tampon acido-bazici din sânge previne creșterea marcată a concentrației ionilor de H^+ (și scăderea importantă a pH-ului). În mod obișnuit, pH-ul sângelui arterial este egal cu 7,41 și, pe măsura creșterii cantității de CO_2 în capilarele tisulare, pH-ul scade la nivelul venos de 7,37. Cu alte cuvinte, se produce o variație de 0,04 unități a valorii pH-ului. Reversul acestui proces are loc atunci

când CO_2 difuzează din sânge în alveolele pulmonare, valoarea pH-ului arterial revenind la 7,41. În condiții de efort fizic intens sau de activitate metabolică intensă; sau când fluxul sangvin prin țesuturi este încetinit, pH-ul sângelui tisular (și al țesuturilor propriu-zise) poate scădea cu până la 0,5 unități, de aproximativ 12 ori mai mult decât scăderea fiziologică, determinând apariția unei acidoze tisulare severe.

COEFICIENTUL RESPIRATOR

Din aspectele prezentate până acum reiese faptul că un volum de 100 ml de sânge transportă o cantitate de 5 ml de O_2 de la plămâni la țesuturi, în timp ce același volum de sânge transportă o cantitate de numai 4 ml de CO_2 de la țesuturi la plămâni. Deci, în condiții normale, de repaus, cantitatea de CO_2 expirat echivalează cu 82% din cantitatea de O_2 inspirat. Raportul dintre CO_2 produs și O_2 consumat este denumit *coeficient respirator* (R):

$$R = \frac{\text{Rata producerii dioxidului de carbon}}{\text{Rata consumului de oxigen}}$$

Valoarea R prezintă variații în funcție de parametrii statusului metabolic. Când metabolismul corporal utilizează numai carbohidrați, R crește la valoarea 1. În schimb, când metabolismul energetic utilizează numai lipide, R scade la valoarea 0,7. Explicația acestor variații rezidă în faptul că, în situația metabolizării carbohidraților cu O_2, pentru fiecare moleculă de O_2 consumată rezultă o moleculă de CO_2; când O_2 reacționează cu lipidele, o mare parte a O_2 se combină cu atomii de hidrogen din structura lipidelor și formează apă, nu CO_2. Cu alte cuvinte, în condițiile metabolizării exclusive a lipidelor, *coeficientul respirator al reacțiilor chimice tisulare* este egal cu 0,7 în loc de 1 (coeficientul respirator tisular este discutat în Capitolul 72). În cazul unei persoane cu o dietă normală, care consumă carbohidrați, lipide și proteine în cantități obișnuite, se consideră că R are valoarea medie de 0,825.

Bibliografie

Amann M, Calbet JA: Convective oxygen transport and fatigue. J Appl Physiol 104:861, 2008.

Casey DP, Joyner MJ: Compensatory vasodilatation during hypoxic exercise: mechanisms responsible for matching oxygen supply to demand. J Physiol 590:6321, 2012.

Clanton TL, Hogan MC, Gladden LB: Regulation of cellular gas exchange, oxygen sensing, and metabolic control. Compr Physiol 3:1135, 2013.

Geers C, Gros G: Carbon dioxide transport and carbonic anhydrase in blood and muscle. Physiol Rev 80:681, 2000.

Jensen FB: Red blood cell pH, the Bohr effect, and other oxygenation-linked phenomena in blood O_2 and CO_2 transport. Acta Physiol Scand 182:215, 2004.

Jensen FB: The dual roles of red blood cells in tissue oxygen delivery: oxygen carriers and regulators of local blood flow. J Exp Biol 212:3387, 2009.

Maina JN, West JB: Thin and strong! The bioengineering dilemma in the structural and functional design of the blood-gas barrier. Physiol Rev 85:811, 2005.

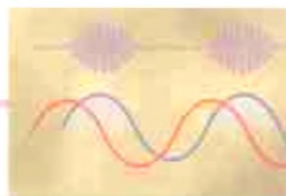
Mairbäurl H: Red blood cells in sports: effects of exercise and training on oxygen supply by red blood cells. Front Physiol 4:332, 2013.

Mairbäurl H, Weber RE: Oxygen transport by hemoglobin. Compr Physiol 2:1463, 2012.

Piiper J: Perfusion, diffusion and their heterogeneities limiting blood-tissue O_2 transfer in muscle. Acta Physiol Scand 168:603, 2000.

Richardson RS: Oxygen transport and utilization: an integration of the muscle systems. Adv Physiol Educ 27:183, 2003.

Tsai AG, Johnson PC, Intaglietta M: Oxygen gradients in the microcirculation. Physiol Rev 83:933, 2003.



Reglarea respirației

În mod normal, sistemul nervos asigură adaptarea aproape exactă a ratei ventilației alveolare la necesitățile organismului, astfel încât presiunea parțială a oxigenului (PO_2) și presiunea parțială a dioxidului de carbon (PCO_2) în sângele arterial sunt greu modificate și în condiții de efort fizic intens sau în alte tipuri de stres respirator. Acest capitol descrie funcționarea sistemului neurogen de reglare a respirației.

CENTRUL RESPIRATOR

Centrul respirator este alcătuit din câteva grupuri de neuroni localizate *bilateral* la nivelul trunchiului cerebral, în *bulb* și în punte, după cum se poate observa în **Figura 42-1**. Centrul este subîmpărțit în trei grupuri neuronale principale: (1) *grupul respirator dorsal*, localizat în porțiunea dorsală a bulbului, al cărui rol principal constă în declanșarea inspirației; (2) *grupul respirator ventral*, localizat în porțiunea ventro-laterală a bulbului, al cărui rol principal constă în declanșarea expirației; și (3) *centrul pneumotaxic*, localizat dorsal în porțiunea superioară a punții, al cărui rol principal constă în controlarea frecvenței și amplitudinii respirației.

GRUPUL RESPIRATOR DORSAL DE NEURONI - CONTROLUL PE CARE ÎL EXERCITĂ ASUPRA INSPIRAȚIEI ȘI ASUPRA RITMULUI RESPIRATOR

Grupul respirator dorsal de neuroni are un rol fundamental în controlul respirației și se întinde pe cea mai mare parte a lungimii bulbului. Neuronii acestuia sunt localizați, în majoritate, în *nucleul tractului solitar (NTS)*, deși există mase neuronale adiacente din substanța reticulată a bulbului care au roluri importante în controlul funcției respiratorii. Nucleul tractului solitar reprezintă stația finală a fibrelor senzitive ale nervilor vag și glosofaringian, care transmit centrului respirator impulsuri senzitive de la (1) chemoreceptori periferici, (2) baroreceptori și (3) anumite tipuri de receptori pulmonari.

Descărcările ritmice de impulsuri inspiratorii ale grupului respirator dorsal. Ritmul respirator bazal este generat în principal în neuronii grupului respirator dorsal. Chiar după secționarea tuturor aferențelor nervoase ale bulbului și trunchiului cerebral la nivel suprabulbar și infrabulbar, grupul respirator dorsal continuă să descarce *potențiale de acțiune inspiratorii* în salve (rafale). Cauza principală a acestor descărcări repetitive nu este cunoscută. La animalele primitive s-au putut identifica rețele neuronale în care activarea unui set de neuroni determină excitarea altei mase neuronale, care produce ulterior inhibarea celei dintâi mase de neuroni. După o perioadă de timp mecanismul se repetă, continuând de-a lungul întregii durate de viață a animalului respectiv. Mai mulți specialiști în fiziologia respirației presupun că o rețea similară de neuroni există și la om, fiind localizată în întregime la nivel bulbar; foarte probabil această rețea cuprinde nu numai grupul respirator dorsal, ci și zone bulbare adiacente acestui grup, și este răspunzătoare de generearea ritmului respirator bazal.

Semnalul inspirator "în pantă (rampă)". Impulsurile nervoase transmise musculaturii inspiratorii, în special diafragmului, nu reprezintă succesiunea instantanee a unor salve de potențiale de acțiune cu amplitudine maximală. În schimb, impulsurile au inițial o amplitudine redusă, care se mărește treptat, "în pantă" timp de aproximativ 2 secunde în respirația normală. Ulterior, acestea dispar brusc în următoarele 3 secunde, ceea ce suprimă excitația diafragmului și permite producerea expirației ca urmare a reculului elastic al plămânilor și al peretelui toracic. Apoi, semnalele inspiratorii încep din nou, inițiind un nou ciclu; aceste cicluri respiratorii se repetă în mod continuu, cu expirația ce se produce între două cicluri succesive. Prin urmare, impulsurile inspiratorii sunt *impulsuri în pantă*. Avantajul evident al impulsurilor în pantă constă în faptul că produc o creștere constantă, nesincopală a volumului celor doi plămâni în timpul inspirației.

Există două proprietăți ale pantei inspiratorii care sunt controlate nervos, după cum urmează:

1. Controlul *ratei de creștere a impulsurilor în pantă*, astfel încât, în timpul unei respirații accelerate, panta crește rapid și implicit umplerea plămânilor se face rapid.
2. Controlul *punctului limită la care se produce oprirea bruscă a pantei*. Acesta reprezintă modul prin care se realizează controlul frecvenței respiratorii; altfel spus, cu cât panta se oprește mai repede, cu atât scade durata inspirației. Tot astfel se produce și scurtarea expirației. În acest mod este crescută frecvența respirațiilor.

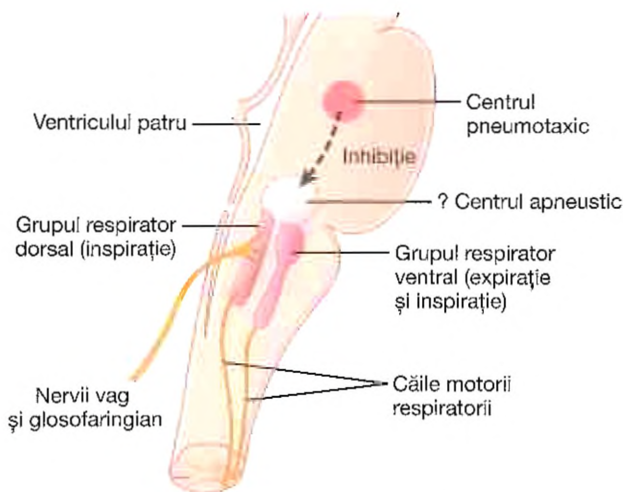


Figura 42-1. Organizarea centrului respirator.

CENTRUL PNEUMOTAXIC LIMITEAZĂ DURATA INSPIRAȚIEI ȘI MĂREȘTE FRECVENȚA RESPIRATORIE

Centrul pneumotaxic, localizat dorsal în *nucleul parabrahial* al porțiunii pontine superioare, transmite semnale către aria inspiratorie. Rolul principal al acestui centru constă în controlarea punctului de "stop" al pantei inspiratorii, ceea ce permite controlul duratei fazei de distensie (umplere) aerică a ciclului pulmonar. Când impulsul pneumotaxic are intensitate crescută, inspirația poate dura numai 0,5 secunde, distensia aerică a plămânilor fiind redusă; când impulsul pneumotaxic are intensitate redusă, inspirația poate dura 5 secunde sau mai mult, producând distensia aerică excesivă a plămânilor.

Funcția principală a centrului pneumotaxic constă în limitarea inspirației, în mod secundar producându-se creșterea frecvenței respiratorii, deoarece limitarea inspirației antrenează și scurtarea expirației și a întregii durate a fiecărei respirații. Un impuls pneumotaxic cu intensitate mare poate induce creșterea frecvenței respiratorii la 30-40 pe minut, în timp ce un impuls pneumotaxic cu intensitate redusă induce scăderea acesteia la 3-5 respirații pe minut.

GRUPUL RESPIRATOR VENTRAL DE NEURONI – ROLURI ATÂT ÎN INSPIRAȚIE CÂT ȘI ÎN EXPIRAȚIE

Localizat bilateral în bulb, la o distanță de aproximativ 5 mm în sens anterior și lateral de grupul respirator dorsal, *grupul respirator ventral* cuprinde neuroni din *nucleul ambiguu,* situat rostral și *nucleul retroambiguu,* situat caudal. Funcționarea acestui grup de neuroni diferă de funcționarea grupului respirator dorsal prin câteva aspecte importante:

1. Neuronii grupului respirator ventral rămân aproape complet *inactivi* în timpul respirației normale, de repaus. În consecință, respirația normală, de repaus este produsă numai de către impulsurile respiratorii repetitive ale grupului respirator dorsal, care sunt transmise în principal diafragmului; expirația este produsă prin reculul elastic al plămânilor și al cutiei toracice.
2. Nu există nicio dovadă a participării grupului respirator ventral la generarea ritmului oscilator bazal care controlează respirația.
3. Când stimularea respiratorie pentru creșterea ventilației pulmonare devine mult mai intensă decât în mod normal, semnale respiratorii diseminate din mecanismul oscilator bazal generat de aria respiratorie dorsală se răspândesc și la neuronii grupului ventral. În consecință, aria respiratorie ventrală asigură o stimulare respiratorie adițională.
4. Electrostimularea câtorva neuroni din grupul ventral produce inspirație, în timp ce stimularea altor neuroni produce expirație. Prin urmare, neuronii acestui grup sunt implicați atât în inspirație, cât și în expirație. Acești neuroni sunt deosebit de importanți întrucât, în eforturile fizice foarte intense, generează impulsuri expiratorii cu intensitate crescută care ajung la musculatură abdominală. Astfel, aria ventrală funcționează mai mult sau mai puțin ca un mecanism de suprastimulare când sunt necesare niveluri crescute ale ventilației pulmonare, în special în efortul fizic intens.

SEMNALELE DE INFLAȚIE PULMONARĂ LIMITEAZĂ INSPIRAȚIA – REFLEXUL HERING-BREUER

Pe lângă mecanismele de control care aparțin sistemului nervos central și care acționează în întregime la nivelul trunchiului cerebral, și aferențele nervoase senzitive cu origine pulmonară contribuie la reglarea respirației. Cei mai importanți sunt *receptorii de distensie,* care sunt localizați în porțiunile musculare ale pereților bronșici și bronșiolari și care transmit impulsuri pe calea *nervilor vagi* la grupul respirator posterior de neuroni când plămânii sunt supradestinși. Aceste impulsuri aferente influențează respirația asemănător impulsurilor de la centrul pneumotaxic; altfel spus, când plămânii sunt supradestinși cu aer, receptorii de distensie activează un răspuns adecvat de tip feedback, care "întrerupe" panta inspiratorie și în acest fel stopează inspirația. Acest mecanism este denumit *reflexul de inflație Hering-Breuer.* De asemenea, acest reflex determină și creșterea frecvenței respiratorii, efect valabil și pentru impulsurile provenite din centrul pneumotaxic.

La om, reflexul Hering-Breuer nu este declanșat probabil decât în condițiile în care volumul curent devine de cel puțin trei ori mai mare decât în mod normal (mai mare de aproximativ 1,5 l per respirație). Prin urmare, acest reflex pare să fie în principal un mecanism protector cu rol în prevenirea inflației excesive a plămânilor și nu o verigă importantă în controlul normal al ventilației.

CONTROLUL ACTIVITĂȚII ÎNTREGULUI CENTRU RESPIRATOR

Până acum s-au discutat mecanismele de bază care determină producerea inspirației și expirației, însă este de asemenea

importantă cunoașterea modului în care intensitatea eferențelor respiratorii este crescută sau scăzută pentru a corespunde necesităților ventilatorii ale organismului. Spre exemplu, în efortul fizic intens, rata consumului de oxigen (O_2) și a formării de dioxid de carbon (CO_2) sunt deseori crescute la valori de 20 de ori mai mari decât în mod normal, ceea ce ar necesita o creștere corespunzătoare a ventilației pulmonare. Secțiunile următoare ale acestui capitol au drept scop principal discutarea modului în care se produce adaptarea controlului ventilației la necesitățile respiratorii ale organismului.

CONTROLUL CHIMIC AL RESPIRAȚIEI

Scopul final al respirației este menținerea unor concentrații adecvate de O_2, CO_2 și ioni de hidrogen la nivelul țesuturilor. Din fericire, activitatea respiratorie este extrem de sensibilă la variațiile acestor concentrații.

Excesul de CO_2 sau de ioni de hidrogen din sânge acționează în principal direct asupra centrului respirator propriu-zis, determinând creșterea intensității impulsurilor-semnal motorii inspiratorii și expiratorii către mușchii respiratori.

Oxigenul nu are efect *direct* semnificativ asupra centrului respirator și în controlul respirației. În schimb, oxigenul acționează aproape în întregime asupra *chemoreceptorilor* periferici localizați în *glomusurile aortice* și *carotidiene*, iar de la nivelul acestora sunt transmise impulsuri nervoase către centrul respirator în vederea modulării controlului respirației.

CONTROLUL CHIMIC DIRECT EXERCITAT DE CĂTRE CO_2 ȘI IONII DE HIDROGEN ASUPRA ACTIVITĂȚII CENTRULUI RESPIRATOR

Aria chemosenzitivă a centrului respirator de pe fața ventrală a bulbului rahidian. S-au menționat până acum trei arii ale centrului respirator: grupul respirator dorsal de neuroni, grupul respirator ventral și centrul pneumotaxic. Se presupune că niciuna dintre aceste arii nu este afectată direct de variațiile concentrațiilor sangvine ale CO_2 și ale ionilor de hidrogen. În schimb, aceste variații afectează o arie neuronală adițională, denumită *aria chemosenzitivă*, care este prezentată în **Figura 42-2** și care este localizată bilateral la o distanță de numai 0,2 mm imediat sub fața ventrală a bulbului. Această arie este extrem de sensibilă la variațiile PCO_2 sangvin sau ale concentrațiilor ionilor de hidrogen și, la rândul ei, stimulează restul porțiunilor din centrul respirator.

Excitarea neuronilor chemosenzitivi de către ionii de hidrogen reprezintă probabil stimulul primar

Neuronii senzor din aria chemosenzitivă sunt excitați în principal de către ionii de hidrogen; de fapt, se presupune că ionii de hidrogen ar putea fi singurul stimul direct important al acestor neuroni. Totuși, ionii de hidrogen nu traversează cu ușurință bariera hematoencefalică. Din acest motiv, variațiile concentrației sangvine a ionilor de hidrogen au un efect mult mai redus de stimulare a neuronilor chemosenzitivi comparativ cu variațiile concentrației sangvine a CO_2, deși se consideră că CO_2 stimulează acești neuroni în mod secundar, prin modificarea concentrației ionilor de hidrogen, după cum se va detalia în secțiunea următoare.

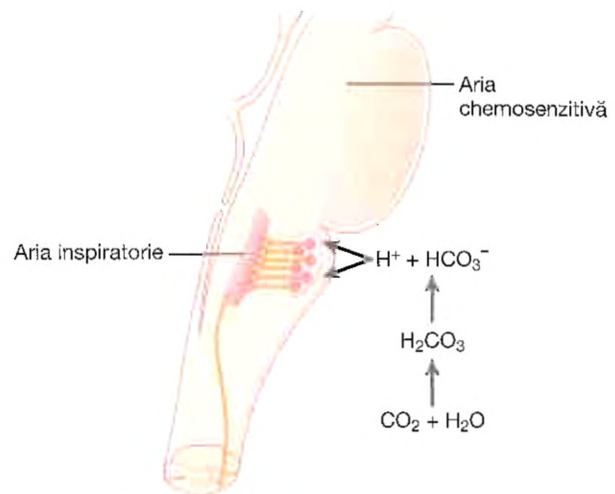


Figura 42-2. Stimularea *ariei inspiratorii din trunchiul cerebral* de către impulsurile provenite din *aria chemosenzitivă* localizată bilateral în bulb, cu numai o fracțiune de milimetru sub fața ventrală a bulbului. Se observă și faptul că ionii de hidrogen stimulează aria chemosenzitivă, cei mai mulți dintre aceștia luând naștere ca urmare a CO_2 din lichid.

CO_2 stimulează aria chemosenzitivă

Deși CO_2 are un efect direct minor de stimulare a neuronilor din aria chemosenzitivă, efectul indirect este potent. Dioxidul de carbon reacționează cu apa existentă în țesuturi și formează acid carbonic, care disociază în ioni de hidrogen și ioni bicarbonat; ionii de hidrogen au un intens efect stimulator direct asupra respirației. Aceste reacții sunt prezentate în **Figura 42-2**.

De ce anume CO_2 are un efect de stimulare a neuronilor chemosenzitivi mai intens decât efectul ionilor de hidrogen? Răspunsul constă în faptul că bariera hematoencefalică nu este foarte permeabilă pentru ionii de hidrogen, în schimb pentru CO_2 bariera este practic inexistentă. În consecință, creșterea PCO_2 sangvin antrenează și creșterea PCO_2 în lichidul interstițial bulbar și în lichidul cefalorahidian. În ambele lichide, CO_2 reacționează cu apa și conduce la apariția noilor ioni de hidrogen. Astfel, în mod paradoxal, numărul ionilor de hidrogen eliberați în aria respiratorie chemosenzitivă din bulb este mai mare la o concentrație sangvină crescută a CO_2 decât la o concentrație sangvină crescută a ionilor de hidrogen. Din acest motiv, activitatea centrului respirator este foarte crescută ca urmare a variațiilor concentrației sangvine a CO_2, aspect care va fi discutat din punct de vedere cantitativ în cele ce urmează.

Scăderea efectului stimulator al CO2 după primele 1-2 zile. Excitarea centrului respirator sub acțiunea CO_2 este marcată în primele câteva ore de la creșterea concentrației sangvine a acestuia, însă ulterior efectul stimulator se reduce progresiv în decurs de 1-2 zile, ajungând la o cincime din

efectul inițial. Această reducere a efectului stimulator al CO_2 este parțial produsă ca urmare a intervenției rinichilor în restabilirea concentrației sangvine a ionilor de hidrogen la valoarea normală după creșterea inițială a acesteia de către dioxidul de carbon. Rinichii reușesc restabilirea concentrației ionilor de hidrogen prin creșterea concentrației sangvine a ionilor bicarbonat, care leagă ionii de hidrogen din sânge și lichidul cefalorahidian, producând reducerea concentrației acestora. Dar mult mai important este faptul că, în decurs de câteva ore, ionii bicarbonat difuzează lent prin bariera hematoencefalică și prin bariera sânge-lichid cefalorahidian și se combină direct cu ionii de hidrogen din apropierea neuronilor respiratori, reducând astfel concentrația ionilor de hidrogen aproximativ la valoarea normală. Prin urmare, o modificare a concentrației CO_2 are un efect *acut* intens asupra centrului respirator și un efect *cronic* de intensitate slabă după o perioadă de adaptare de câteva zile.

Efectele cantitative ale PCO_2 sangvin și ale concentrației ionilor de hidrogen asupra ventilației alveolare

Figura 42-3 prezintă din punct de vedere cantitativ efectele aproximative ale PCO_2 sangvin și ale pH-ului sangvin (care reprezintă logaritmul cu semn schimbat al concentrației ionilor de hidrogen) asupra ventilației alveolare. Se remarcă în special creșterea semnificativă a ventilației ca urmare a creșterii valorii PCO_2 în *limitele normale*, cuprinse între 35 și 75 mmHg. Acest fapt demonstrează efectul important al variațiilor CO_2 în controlul respirației. În schimb, efectele

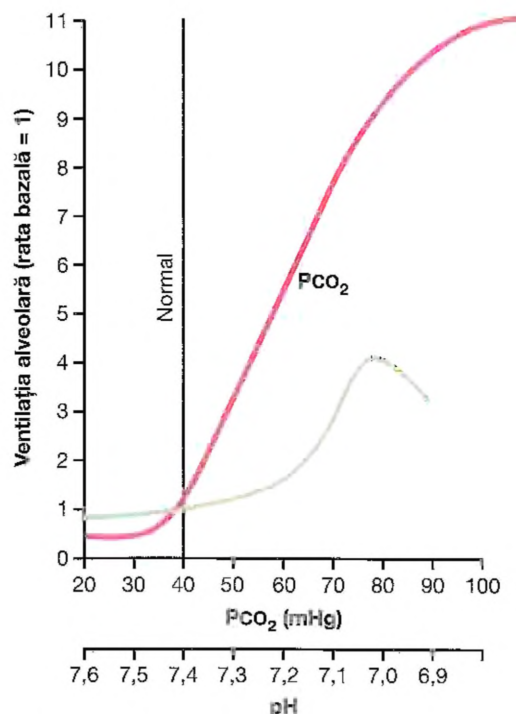


Figura 42-3. Efectele creșterii PCO_2 în sângele arterial și ale scăderii pH-ului arterial (sau ale creșterii concentrației ionilor de hidrogen) asupra ratei ventilației alveolare.

asupra respirației produse de variațiile pH-ului sangvin în limitele normale, cuprinse între 7,3 și 7,5 au o intensitate de zece ori mai mică.

Schimbările în concentrația O_2 au efecte directe nesemnificative în controlul activității centrului respirator

Variațiile concentrației sangvine de O_2 nu au niciun efect *direct* asupra centrului respirator care să moduleze controlul respirației (deși variațiile O_2 au un efect indirect, prin acțiunea asupra chemoreceptorilor periferici, după cum se va discuta în secțiunea următoare).

În Capitolul 41 s-a menționat că sistemul-tampon al oxihemoglobinei asigură un aport normal de O_2 la țesuturi chiar în condițiile creșterii PO_2 pulmonar de la valoarea de 60 mmHg la valoarea de 100 mmHg. Prin urmare, cu excepția situațiilor speciale, aportul de O_2 la țesuturi se menține normal în pofida variațiilor ventilației pulmonare cuprinse între jumătate din valoarea normală a acesteia și o valoare de 20 de ori mai mare decât cea normală. Acest fapt nu este valabil în cazul CO_2, deoarece atât PCO_2 sangvin cât și PCO_2 tisular variază invers proporțional cu rata ventilației pulmonare; astfel, procesele evoluției filogenetice a animalelor au făcut ca CO_2, și nu O_2 să devină reglatorul principal al respirației.

Însă, în situațiile în care țesuturile sunt în pericol din cauza hipoxiei, organismul deține un mecanism special de control respirator, care este localizat în chemoreceptorii periferici, în afara centrului respirator bulbar; acest mecanism este activat în condițiile scăderii marcate a concentrației sangvine a O_2 mai ales când PO_2 sangvin scade sub valoarea de 70 mmHg, după cum se precizează în secțiunea următoare.

SISTEMUL CHEMORECEPTORILOR PERIFERICI REGLEAZĂ ACTIVITATEA RESPIRATORIE – ROLUL OXIGENULUI ÎN CONTROLUL RESPIRAȚIEI

În afara controlului exercitat asupra activității respiratorii de către centrul respirator propriu-zis, există încă un mecanism de control respirator. Acesta este reprezentat de *sistemul chemoreceptorilor periferici*, prezentat în **Figura 42-4**. În câteva zone din exteriorul sistemului nervos central există receptori nervoși chimici, denumiți *chemoreceptori*. Aceștia sunt deosebit de utili în special în detectarea variațiilor concentrației sangvine a O_2, deși acești receptori sunt sensibili într-o măsură mai mică și la variațiile concentrației CO_2 și a ionilor de hidrogen. Chemoreceptorii transmit impulsuri nervoase centrului respirator bulbar în vederea modulării activității respiratorii.

Majoritatea acestor chemoreceptori este localizată în *glomusurile carotidiene*. Totuși, există câțiva și în *glomusurile aortice*, prezentate în partea inferioară a **Figurii 42-4**, și foarte puțini la nivelul arterelor din torace și abdomen.

Glomusurile carotidiene sunt localizate bilateral, la nivelul bifurcației arterei carotide comune. Fibrele nervoase aferente ale acestora ajung prin nervii Hering în *nervii glosofaringieni*

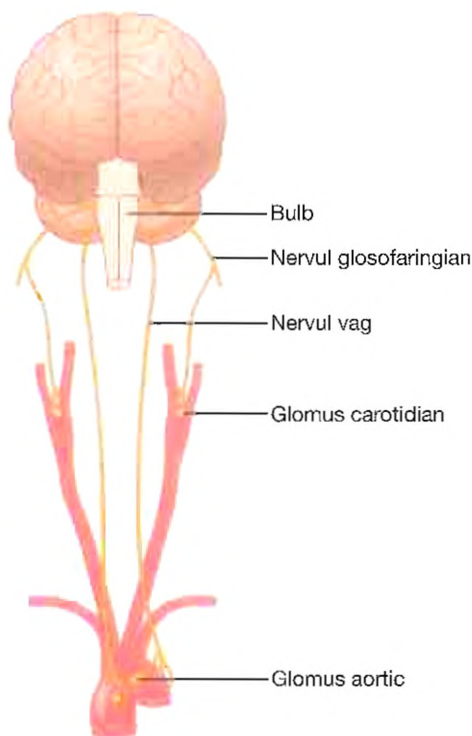


Figura 42-4. Controlul respirator exercitat de chemoreceptorii periferici din glomusurile aortice și carotidiene.

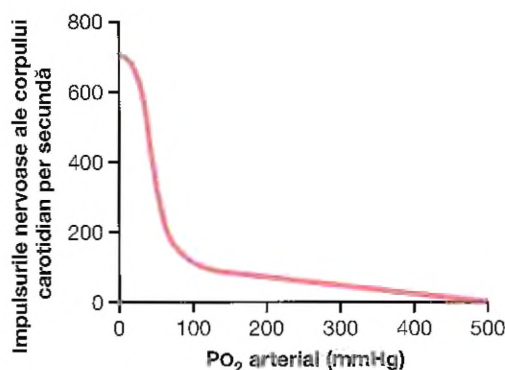


Figura 42-5. Efectele PO_2 arterial asupra ratei de descărcare a impulsurilor de la nivelul glomusului carotidian.

și ulterior în aria respiratorie dorsală bulbară. *Glomusurile aortice* sunt situate de-a lungul arcului aortic; fibrele nervoase aferente ale acestora ajung prin *nervii vagi* tot la nivelul ariei respiratorii dorsale din bulb.

Fiecare glomus chemoreceptor are vascularizație proprie asigurată de o arteră minusculă care pleacă direct din trunchiul arterial adiacent. Mai mult, fluxul sangvin prin glomusuri este extrem de mare, depășind de 20 de ori greutatea glomusurilor propriu-zise în fiecare minut. În consecință, procentul de O_2 absorbit din torentul circulator este practic egal cu zero. Acest fapt înseamnă că *în permanență chemoreceptorii vin în contact cu sângele arterial*, nu cu sângele venos, iar valorile PO_2 la nivelul acestora sunt egale cu valorile PO_2 în sângele arterial.

Scăderea concentrației arteriale a oxigenului stimulează chemoreceptorii. Când concentrația oxigenului în sângele arterial scade sub valoarea normală, se produce stimularea intensă a chemoreceptorilor. Acest aspect este prezentat în **Figura 42-5**, care indică efectul diferitelor niveluri ale PO_2 *arterial* asupra ratei de descărcare a impulsurilor nervoase din glomusul carotidian. Se remarcă sensibilitatea deosebită a ratei de descărcare a impulsurilor la variațiile PO_2 arterial cuprins între 60 și 30 mmHg, interval în care saturația în oxigen a hemoglobinei scade rapid.

Creșterea concentrației dioxidului de carbon și a ionilor de hidrogen stimulează chemoreceptorii. Creșterea fie a concentrației dioxidului de carbon, fie a concentrației ionilor de hidrogen produce de asemenea stimularea chemoreceptorilor și, în acest fel, determină indirect intensificarea activității respiratorii. Însă, efectele directe ale acestor doi factori asupra centrului respirator propriu-zis sunt mult mai intense (de aproximativ șapte ori mai intense) decât efectele mediate prin chemoreceptori. Între efectele periferice și efectele centrale ale CO_2 există o diferență: stimularea pe calea chemoreceptorilor periferici este de cinci ori mai rapidă decât stimularea centrală, astfel încât chemoreceptorii periferici pot avea un rol deosebit de important în mărirea rapidității de reacție la stimularea produsă de CO_2 la debutul unui efort fizic.

Mecanismul de bază prin care deficitul de O_2 stimulează chemoreceptorii. Modul exact în care valorile scăzute ale PO_2 excită terminațiile nervoase din glomusurile carotidiene și aortice nu este cunoscut încă. Cu toate acestea, aceste glomusuri conțin numeroase celule specifice de tip glandular, denumite *celule glomice*, care fac sinapsă direct sau indirect cu terminațiile nervoase (**Figura 42-6**). Celulele glomice prezintă canale de potasiu O_2-dependente care sunt inactivate în momentul scăderii marcate a PO_2. Această inactivare determină depolarizarea celulei și, ulterior, deschiderea canalelor de calciu voltaj-dependente și creșterea concentrației intracelulare de ioni de calciu. Concentrația crescută de ioni de calciu induce eliberarea unui neurotransmițător care activează neuronii aferenți, ce trimit semnale spre sistemul nervos central și stimulează respirația. Studiile anterioare susțineau că dopamina sau acetilcolina sunt principalii neurotransmițători, însă studiile recente sugerează că, în timpul hipoxiei, adenozin trifosfatul este posibilul neurotransmițător-cheie eliberat de celulele glomice din glomusul carotidian.

Efectul scăderii PO_2 arterial de stimulare a ventilației alveolare în condițiile în care concentrațiile dioxidului de carbon și ale ionilor de hidrogen rămân normale

Figura 42-7 prezintă efectul scăderii PO_2 arterial asupra ventilației alveolare, în condițiile în care PCO_2 și concentrația ionilor de hidrogen rămân la nivelurile normale. Cu alte cuvinte, în această figură, stimularea ventilației se produce

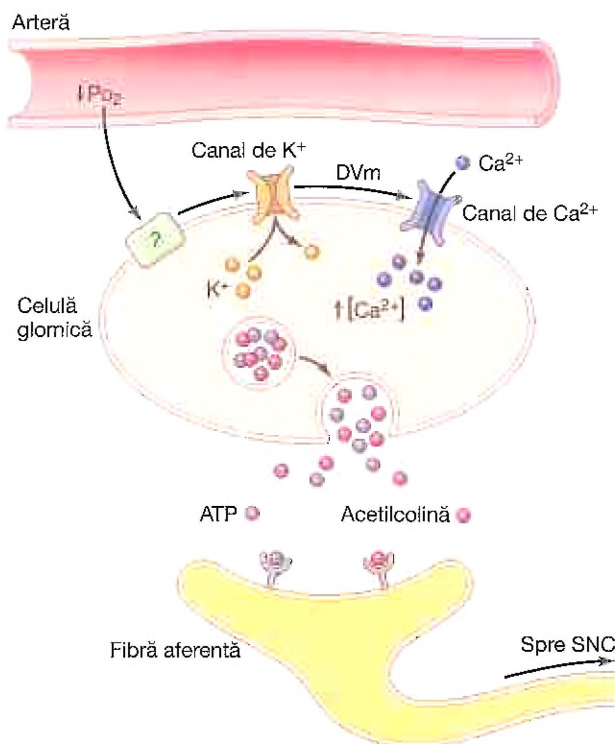


Figura 42-6. Celulele glomice sensibile la oxigen din glomusul carotidian. Când PO_2 scade la o valoare de aproximativ 60 mmHg, canalele de potasiu se închid și celula este depolarizată; se deschid canalele de calciu și crește concentrația intracitosolică a ionilor de calciu. Acest lucru stimulează eliberarea de neurotransmițători (ATP este probabil cel mai important), ce duce la activarea fibrelor aferente care trimit semnale către sistemul nervos central (*SNC*) și stimulează respirația. Mecanismul prin care o PO_2 scăzută influențează activitatea canalelor de potasiu este încă necunoscut. ΔV_m, modificări în voltajul membranei.

numai ca urmare a efectului scăderii concentrației de O_2 asupra chemoreceptorilor. Figura indică absența vreunui efect asupra ventilației cât timp PO_2 arterial are valori mai mari de 100 mmHg. La valori mai mici de 100 mmHg însă, ventilația pulmonară crește, dublându-se când PO_2 arterial scade la 60 mmHg și putând crește de cinci ori la valori foarte scăzute ale PO_2. În aceste condiții, scăderea PO_2 arterial reprezintă factorul stimulator principal al procesului ventilator.

Deoarece efectele hipoxiei asupra ventilației sunt modeste pentru valori ale PO_2 mai mari de 60 până la 80 mmHg, PCO_2 și concentrația ionilor de hidrogen sunt responsabile de reglarea procesului ventilator la persoanele sănătoase, la nivelul mării.

Aportul cronic de O_2 în concentrație redusă stimulează suplimentar respirația – fenomenul de "aclimatizare"

Alpiniștii au descoperit că dacă ascensiunea se produce lent, în decurs de câteva zile, amplitudinea respirației este mult mai mare și, prin urmare, aceștia pot tolera concentrații atmosferice de O_2 mult mai reduse decât în cazul ascensiunii rapide, în decurs de câteva ore. Acest fenomen este denumit *aclimatizare*.

Explicația aclimatizării constă în faptul că, în decurs de 2-3 zile, centrul respirator din trunchiul cerebral își reduce cu aproximativ 4/5 sensibilitatea la variațiile PCO_2 și ale ionilor de hidrogen. Prin urmare, nu se mai produce expulzia ventilatorie excesivă a CO_2, care ar inhiba în mod normal intensificarea respirației, iar concentrația scăzută a O_2 preia controlul sistemului respirator, determinând o intensificare a ventilației alveolare mai mare decât în condiții acute. În locul unei creșteri cu 70% a ventilației care ar putea apărea în urma expunerii acute la concentrații reduse de O_2, deseori ventilația alveolară crește cu 400 sau 500%, după 2-3 zile de expunere la

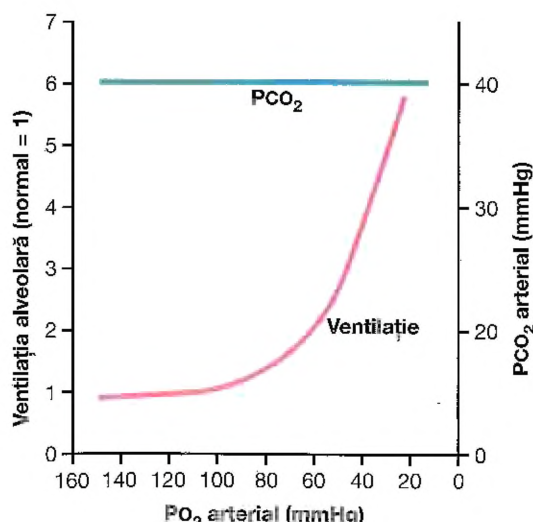


Figura 42-7. Curba inferioară demonstrează efectul variațiilor PO_2 arterial asupra ventilației alveolare, indicând o creștere de șase ori a ventilației odată cu scăderea PO_2 de la nivelul normal de 100 mmHg la 20 mmHg. Linia superioară indică faptul că PCO_2 a rămas la un nivel constant în timpul măsurătorilor efectuate în cadrul acestui studiu; pH-ul a fost, de asemenea, menținut constant.

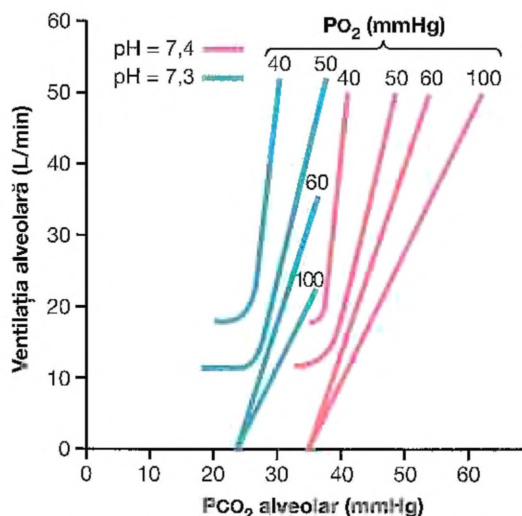


Figura 42-8. Diagramă compusă care prezintă efectele corelate ale PCO_2, PO_2 și ale pH-ului asupra ventilației alveolare. (Pe baza datelor din *Cunningham DJC, Lloyd BB: The Regulation of Human Respiration. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1963.*)

concentrații reduse de O_2; acest aspect îi asigură alpinistului surplusul de O_2 necesar.

Efectele combinate ale PCO_2, pH și PO_2 asupra ventilației alveolare

Figura 42-8 prezintă o imagine de ansamblu a modului în care acțiunea conjugată a celor trei factori chimici – PO_2, PCO_2 și pH-ul – influențează ventilația alveolară. Pentru a înțelege această diagramă, mai întâi trebuie remarcate cele patru curbe de culoare roșie. Aceste curbe au fost înregistrate la diferite niveluri ale PO_2 arterial – 40 mmHg, 50 mmHg, 60 mmHg și 100 mmHg. Pentru fiecare dintre curbe, PCO_2 a variat de la niveluri reduse la niveluri crescute. Așadar, "familia" curbelor de culoare roșie reprezintă efectele combinate ale PCO_2 și ale PO_2 în aerul asupra ventilației.

Se remarcă și curbele de culoare verde. Curbele de culoare roșie au fost înregistrate la un pH sangvin de 7,4, în timp ce curbele de culoare verde au fost întregistrate la un pH sangvin egal cu 7,3. Deci, există două familii de curbe care reprezintă efectele conjugate ale PCO_2 și ale PO_2 asupra ventilației pentru două valori diferite ale pH-ului sangvin. Alte familii de curbe ar putea fi adăugate în partea dreaptă a graficului, pentru valori mai mari ale pH-ului sangvin și în partea stângă, pentru valori mai mici ale pH-ului sangvin. Deci, această diagramă poate fi utilizată pentru cele mai multe combinații dintre PCO_2 alveolar, PO_2 alveolar și pH-ul arterial.

REGLAREA RESPIRAȚIEI ÎN CONDIȚII DE EFORT FIZIC

În condiții de efort fizic intens, consumul de O_2 și producerea de CO_2 pot crește de 20 de ori. Însă, după cum reiese din **Figura 42-9**, în cazul unui atlet sănătos, ventilația alveolară crește de regulă direct proporțional cu creșterea ratei de metabolizare a oxigenului. În sângele arterial, PO_2, PCO_2 și pH-ul *rămân la niveluri normale*.

În încercarea de a stabili cauzele intensificării ventilației în condiții de efort fizic, există tentația de a incrimina creșterea CO_2 și a ionilor de hidrogen, precum și scăderea concentrației sangvine a O_2. Însă, această supoziție este discutabilă, deoarece măsurătorile PCO_2 și PO_2 și ale pH-ului în sângele arterial relevă că niciunul dintre acești parametri nu se modifică semnificativ în condiții de efort fizic, deci niciunul dintre aceștia nu devine suficient de anormal pentru a putea stimula respirația. Prin urmare, se ridică următoarea întrebare: ce anume produce intensificarea ventilației în condiții de efort fizic? Cel puțin un efect pare a predomina. Se presupune că, de fapt, creierul, care transmite impulsuri motorii către musculatura în activitate, ar transmite simultan impulsuri colaterale către trunchiul cerebral, excitând astfel centrul respirator. Acest fenomen este analog stimulării centrului vasomotor din trunchiul cerebral în condiții de efort fizic, care determină creșterea simultană a presiunii arteriale.

De fapt, la inițierea efortului fizic, o mare parte din creșterea totală a ventilației se produce imediat, înaintea modificării vreunui parametru chimic din sânge. Cea mai mare parte a intensificării ventilației este foarte probabil consecința impulsurilor neurogene transmise direct centrului respirator din trunchiul cerebral simultan cu impulsurile transmise musculaturii corporale pentru a produce contracția acesteia.

Interrelația dintre factorii chimici și factorii nervoși și efectele acestei interrelații asupra controlului respirației în condiții de efort fizic. În timpul unui efort fizic, se presupune că impulsurile nervoase directe stimulează centrul respirator cu intensitatea *cvasiadecvată* pentru a putea asigura surplusul de O_2 necesar desfășurării efortului și pentru a elimina CO_2 produs în exces. Ocazional însă, impulsurile nervoase cu rol în reglarea respirației au o intensitate prea mare sau prea mică. În astfel de situații, factorii chimici capătă un rol semnificativ în ajustarea finală a respirației, care este

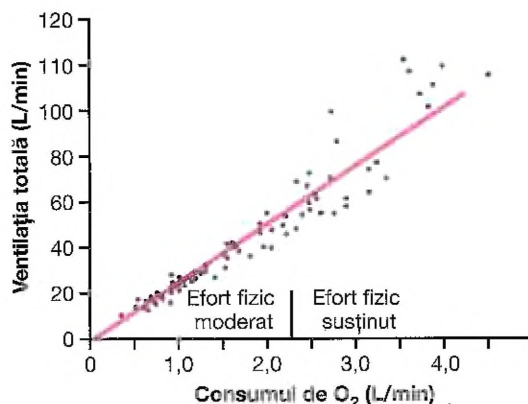


Figura 42-9. Efectele efortului fizic asupra consumului de oxigen și a ratei ventilatorii. *(From Gray JS: Pulmonary Ventilation and Its Physiological Regulation. Springfield, Ill: Charles C Thomas, 1950.)*

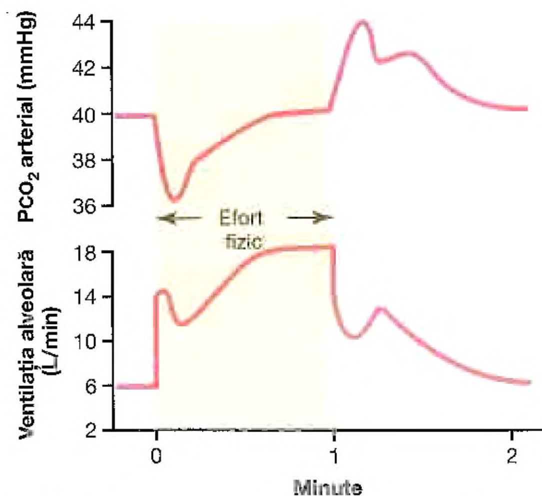


Figura 42-10. Variațiile ventilației alveolare (*curba inferioară*) și ale PCO_2 arterial (*curba superioară*) în timpul unui efort fizic cu o durată de 1 minut și, de asemenea, după terminarea efortului fizic. (Date obținute din *Bainton CR: Effect of speed vs grade and shivering on ventilation in dogs during active exercise. J Appl Physiol 33:778, 1972.*)

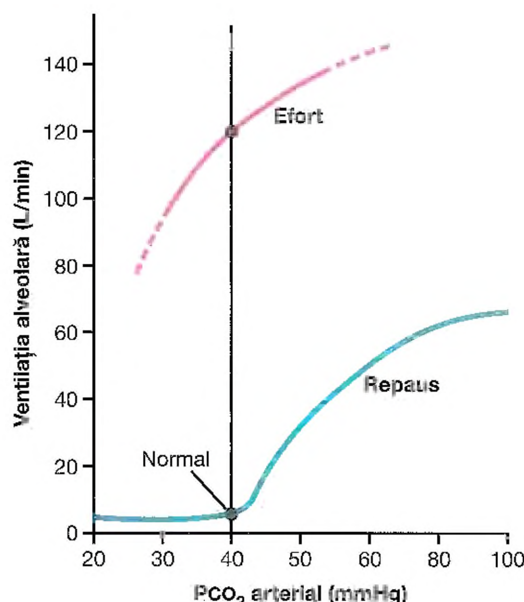


Figura 42-11. Devierea aproximativă a curbei PCO_2 alveolară-răspuns ventilator la un nivel mult mai mare decât cel normal, ca urmare a efortului maxim depus de un sportiv. Această deviere, probabil produsă de către factori neurogeni, reprezintă exact modificarea necesară menținerii PCO_2 arterial la valoarea normală de 40 mmHg, atât în condiții de repaus cât și în condiții de efort fizic intens.

necesară menținerii unor concentrații cvasinormale ale O_2, ale CO_2 și ale ionilor de hidrogen în lichidele corpului.

Acest fapt este reprezentat în **Figura 42-10**: curba inferioară indică modificările ventilației alveolare în timpul unui efort fizic cu durata de 1 minut, iar curba superioară indică variațiile PCO_2 în sângele arterial. Se remarcă faptul că, la debutul efortului fizic, ventilația alveolară crește brusc, înaintea creșterii inițiale a PCO_2 în sângele arterial. De fapt, această creștere a ventilației este atât de mare, încât determină inițial *scăderea* PCO_2 arterial sub nivelul normal, după cum se poate observa în figură. Explicația propusă pentru faptul că ventilația crește înaintea creșterii presiunii sangvine a CO_2 ar fi următoarea: la debutul efortului fizic, creierul produce o stimulare "anticipativă" a respirației și generează un surplus de ventilație alveolară chiar înainte ca acesta să fie necesar. Însă, după o perioadă de aproximativ 30-40 de secunde, cantitatea de CO_2 eliberată în sânge de la nivelul mușchilor în activitate egalează nivelul ratei ventilației, iar PCO_2 arterial revine la valoarea normală chiar dacă efortul fizic continuă, după cum sugerează porțiunea finală a perioadei de efort fizic de 1 minut din figură.

Figura 42-11 ilustrează controlul respirației în condiții de efort fizic în altă manieră, evocând aspectele cantitative. Curba inferioară din figură prezintă efectul diferitelor niveluri ale PCO_2 arterial asupra ventilației alveolare în condiții de repaus – altfel spus, în absența efortului fizic. Curba superioară reprezintă devierea aproximativă a curbei ventilatorii ca urmare a stimulării neurogene produse de centrul respirator în timpul unui efort fizic intens. Punctele figurate pe cele două curbe corespund nivelului PCO_2 arterial, inițial în condiții de repaus și ulterior în condiții de efort fizic. Se observă că în ambele situații PCO_2 se situează la nivelul normal de 40 mmHg. Cu alte cuvinte, factorul neurogen deviază curba în sens ascendent la un nivel aproximativ de 20 de ori mai mare decât cel inițial, astfel încât ventilația ajunge la un nivel corespunzător ratei de producere a CO_2, iar PCO_2 arterial este menținută la o valoare cvasinormală. De asemenea, curba superioară din **Figura 42-11** mai sugerează că dacă în timpul unui efort fizic PCO_2 arterial variază de la valoarea normală de 40 mmHg la valori superioare, atunci se produce o stimulare adițională a ventilației, și dacă PCO_2 ajunge la valori inferioare valorii de 40 mmHg, atunci se produce o deprimare a respirației.

Intervenția factorului neurogen asupra controlului ventilației în condiții de efort fizic ar putea fi, de fapt, un reflex condiționat. Multe experimente sugerează că abilitatea creierului de a devia curba răspunsului ventilator în condiții de efort fizic, așa cum se remarcă în **Figura 42-11**, ar fi parțial un răspuns *învățat* (reflex condiționat). Cu alte cuvinte, în urma unor episoade repetate de efort fizic, creierul devine din ce în ce mai capabil să mențină PCO_2 arterial la nivel normal. De asemenea, există numeroase indicii că inclusiv cortexul cerebral ar fi implicat în formarea acestui reflex condiționat, având în vedere că blocarea cortexului determină, de asemenea, blocarea reflexului condiționat.

Alți factori care influențează respirația

Controlul voluntar al respirației. Până acum a fost prezentat sistemul involuntar de reglare a respirației. Însă, după cum este bine cunoscut, pentru perioade scurte de timp respirația poate fi controlată voluntar, generând hiperventilație sau hipoventilație, până când apar perturbări severe ale PCO_2, ale pH-ului și ale PO_2 la nivel sangvin.

Efectele receptorilor de iritație din căile aerifere. Epiteliul traheal, bronșic și bronșiolar este prevăzut cu terminații nervoase senzitive denumite *receptori pulmonari de iritație*, care sunt stimulați de numeroși factori. Aceștia produc tusea și strănutul, după cum se precizează în Capitolul 40. De asemenea, acești receptori pot genera bronhoconstricție în cadrul unor afecțiuni cum sunt astmul bronșic și emfizemul pulmonar.

Rolul "receptorilor J" pulmonari. Au fost identificate câteva terminații nervoase senzitive și la nivelul pereților alveolari, aflate în *juxtapoziție* față de capilarele pulmonare – din această cauză au fost denumite "receptori J". Acești receptori sunt stimulați în special în cazul congestiei sangvine a capilarelor pulmonare sau în cazul apariției edemului pulmonar în afecțiuni cum ar fi insuficiența cardiacă de tip congestiv. Deși rolul fiziologic al receptorilor J nu este cunoscut, excitarea acestora poate genera un status dispneiform.

Edemul cerebral produce depresia centrului respirator. Activitatea centrului respirator poate fi deprimată sau chiar inactivată în cazul unui edem cerebral acut apărut ca urmare a unei contuzii cerebrale. De exemplu, când extremitatea cefalică este proiectată într-un obiect solid, la nivelul țesuturilor cerebrale se produce un edem posttraumatic care va determina comprimarea arterelor cerebrale de planul dur

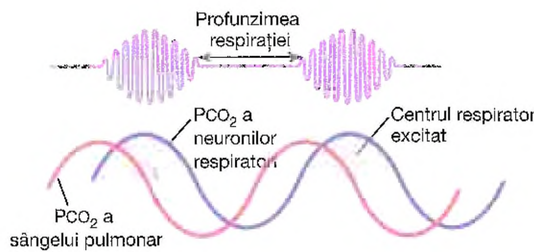


Figura 42-12. Respirația Cheyne-Stokes, indicând variațiile PCO_2 în sângele pulmonar (linia de culoare *roșie*) și modificările tardive ale PCO_2 în lichidele de la nivelul centrului respirator (linia de culoare *albastră*).

al cutiei craniene, blocând parțial aportul de sânge la nivel cerebral.

Ocazional, deprimarea respiratorie produsă de edemul cerebral poate fi ameliorată temporar prin perfuzarea intravenoasă a unor soluții hipertone de tipul soluției concentrate de manitol. Acest tip de soluții îndepărtează, prin mecanism osmotic, o parte din lichidele acumulate în interstițiul cerebral, producând scăderea presiunii intracraniene și restabilind respirația uneori în decurs de câteva minute.

Anestezia. Probabil cea mai prevalentă cauză de deprimare respiratorie și stop respirator este reprezentată de supradozarea anestezicelor sau a narcoticelor. De exemplu, pentobarbitalul sodic deprimă centrul respirator mai mult decât alte anestezice, cum ar fi halotanul. În trecut, morfina era utilizată ca anestezic, însă actualmente acest medicament este folosit auxiliar altor anestezice, deoarece deprimă sever centrul respirator, în timp ce acțiunea anestezică asupra cortexului cerebral are intensitate mai mică.

Respirația periodică. În anumite situații patologice apare o formă anormală de respirație, denumită *respirație periodică*. Respirațiile au o amplitudine crescută o scurtă perioadă de timp, ulterior amplitudinea acestora reducându-se semnificativ sau dispărând complet; acest ciclu se repetă în permanență. Un tip particular de respirație periodică este *respirația Cheyne-Stokes*; aceasta se caracterizează prin creșterea lentă urmată de scăderea lentă a amplitudinii respirației la un interval de 40-60 de secunde, după cum se poate observa în **Figura 42-12**.

Mecanismul de bază al respirației Cheyne-Stokes. Cauza principală a respirației Cheyne-Stokes este următoarea: în cazul în care o persoană hiperventilează, se produce eliminarea excesivă a CO_2 și creșterea concentrației sangvine a O_2, însă durează câteva secunde până când sângele pulmonar modificat este transportat la nivel cerebral pentru a inhiba excesul de ventilație. În acest interval de câteva secunde, subiectul hiperventilează suplimentar. În consecință, când sângele modificat prin hiperventilație ajunge la centrul respirator din trunchiul cerebral, acesta este deprimat semnificativ – cu alte cuvinte, CO_2 crește și O_2 scade la nivel alveolar. Din nou, durează câteva secunde până când creierul poate răspunde acestor noi modificări. Când creierul răspunde, subiectul inspiră profund încă o dată, și astfel ciclul se repetă.

Cauza principală a respirației Cheyne-Stokes este întâlnită la orice om. Însă, în condiții normale, acest mecanism este destul de "limitat". Altfel spus, lichidele din structura sângelui și a ariilor de control ale centrului respirator conțin cantități mari de CO_2 și O_2 sub formă dizolvată sau sub formă de compuși chimici. Prin urmare, în mod normal, în decurs de câteva secunde plămânii nu pot acumula mai mult CO_2 și nu pot reduce nivelul O_2 suficient de mult pentru a produce un nou ciclu de respirație periodică. Dar, în două situații distincte, factorii limitanți ai respirației periodice pot fi depășiți, conducând la apariția respirației Cheyne-Stokes:

1. În cazul *decalării prelungite a transportului sângelui de la plămâni la creier*, variațiile concentrației alveolare de CO_2 și O_2 pot continua timp de câteva secunde mai mult decât în mod normal. În aceste condiții, capacitățile alveolară și sangvină de stocare a acestor gaze sunt depășite; după un interval suplimentar de câteva secunde, alternanța periodică a stimulilor respiratori devine extremă și se declanșează respirația Cheyne-Stokes. Acest tip de respirație Cheyne-Stokes este întâlnit frecvent la pacienții cu *insuficiență cardiacă severă*, deoarece fluxul sangvin este lent, ceea ce conduce la decalarea transportului gazelor dizolvate în sânge de la plămâni la creier. De fapt, la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică, respirația Cheyne-Stokes poate alterna cu respirația normală timp de mai multe luni.
2. A doua cauză a respirației Cheyne-Stokes constă în producerea unui *feedback negativ crescut* la nivelul ariilor de control respirator, fapt ce înseamnă că variațiile concentrațiilor sangvine ale CO_2 și ale O_2 determină o modificare a ventilației mult mai mare decât în mod normal. De exemplu, în locul creșterii normale a ventilației de 2-3 ori, se produce o creștere a acesteia de 10-20 de ori ca urmare a creșterii PCO_2 cu 3 mmHg. Mecanismul de feedback cerebral este suficient de puternic pentru a declanșa respirația periodică de tip Cheyne-Stokes, fără a fi necesară o decalare suplimentară a fluxului sangvin între plămâni și creier. Acest tip de respirație Cheyne-Stokes este întâlnit frecvent la pacienții cu *leziuni cerebrale*. Deseori, leziunile cerebrale produc suprimarea controlului respirator central timp de câteva secunde; ulterior, creșterea marcată a CO_2 din sânge reactivează controlul respirator central cu intensitate destul de mare. Acest tip de respirație Cheyne-Stokes reprezintă frecvent un status terminal și precede decesul din cauza disfuncției cerebrale.

În **Figura 42-12** sunt prezentate aspectele tipice înregistrate ale variațiilor PCO_2 la nivel pulmonar și la nivelul centrului respirator în timpul respirației Cheyne-Stokes. Se observă că PCO_2 în sângele pulmonar se modifică *înaintea* PCO_2 din neuronii centrului respirator. Însă amplitudinea respirației corespunde PCO_2 cerebral, și nu PCO_2 de la nivel pulmonar, unde se produce ventilația.

Apneea de somn

Termenul "apnee" semnifică absența respirației spontane. Episoadele de apnee pot apărea ocazional în cursul somnului normal, însă în cazul pacienților cu *apnee de somn*, frecvența și durata acestor episoade sunt crescute semnificativ

– episoadele de apnee au o durată de cel puțin 10 secunde și se repetă de 300-500 de ori în cursul nopții. Apneea de somn se poate produce în urma obstrucției căilor aerifere superioare, în special a faringelui, sau din cauza unor disfuncții ale controlului respirator de la nivelul sistemului nervos central.

Apneea de somn obstructivă este cauzată de blocarea fluxului aeric prin căile aerifere superioare. În mod normal, mușchii faringelui mențin deschis lumenul acestuia, permițând aerului să pătrundă în plămâni în timpul inspirației. În timpul somnului, acești mușchi se relaxează, însă căile aerifere rămân deschise, asigurând un flux aeric adecvat. La unii indivizi, diametrul căilor aerifere este foarte mic și relaxarea musculaturii acestora în timpul somnului determină ocluzia completă a lumenului faringian, blocând afluxul aeric la plămâni.

La pacienții cu apnee de somn, imediat după ce au adormit, apare *stertorul* zgomotos și *dispneea*. Stertorul este primul dintre semne, deseori are intensitate crescătoare și este întrerupt de perioade silențioase lungi în care respirația este întreruptă (apnee). Aceste perioade de apnee produc scăderea marcată a PO_2 și creșterea PCO_2, ceea ce conduce la stimularea intensă a respirației. Această stimulare declanșează tentative de respirație, cu producerea de zgomote intens stertoroase și secvențe dispneizante, urmate de stertor și episoade recurente de apnee. Perioadele de apnee și dispnee se repetă de câteva sute de ori în cursul nopții, producând un somn agitat, fragmentat. În consecință, pacienții cu apnee de somn prezintă un grad anormal de *somnolență* diurnă, precum și alte perturbări, cum ar fi hipersimpaticotonie, tahicardii, hipertensiune pulmonară și sistemică, și un risc cardiovascular semnificativ crescut.

Forma obstructivă a apneei de somn este întâlnită, în mod obișnuit, la persoanele în vârstă, cu obezitate, care prezintă depozite adipoase voluminoase la nivelul țesuturilor moi ale faringelui sau depozite adipoase voluminoase cu localizare cervicală care determină compresie faringiană. În unele cazuri, apneea de somn poate fi asociată obstrucției nazale, macroglosiei, tumefacției amigdaliene sau anumitor morfologii palatine care cresc semnificativ rezistența la fluxul aeric în inspirație. Cele mai utilizate mijloace terapeutice în apneea de somn includ: (1) excizia chirurgicală a excesului de țesut adipos localizat retrofaringian (procedeu denumit *uvulopalatofaringoplastie*), excizia amigdalelor sau a vegetațiilor adenoide tumefiate, sau crearea unui orificiu traheal (traheostomie) pentru a scurtcircuita zonele obstruate în timpul somnului, și (2) *ventilația nazală cu presiune pozitivă continuă în căile respiratorii* (CPAP, continuous positive airway pressure).

Apneea de somn "centrală" apare în condițiile abolirii temporare a controlului nervos al musculaturii respiratorii. În puține cazuri cu apnee de somn, controlul sistemului nervos central asupra musculaturii ventilatorii este abolit temporar. Afecțiunile care pot determina abolirea controlului nervos al ventilației în timpul somnului include *lezarea centrilor respiratori și afecțiunile respiratorii neuromusculare*. Pacienții cu apnee de somn centrală hipoventilează și în stare de veghe, deși au capacitatea de a-și controla voluntar respirația. În timpul somnului, disfuncția respiratorie se agravează de regulă, episoadele de dispnee devin mai frecvente și determină scăderea PO_2 și creșterea PCO_2 până la atingerea unui prag critic care stimulează în cele din urmă respirația. Aceste perioade recurente de instabilitate respiratorie produc un somn agitat și multe dintre semnele clinice ale apneei de somn obstructive.

La majoritatea pacienților, cauza apneei de somn centrale rămâne necunoscută, deși instabilitatea controlului nervos al respirației poate fi consecința unor accidente vasculare ischemice sau a altor afecțiuni care reduc responsivitatea centrului respirator cerebral la stimularea produsă de CO_2 și ionii de hidrogen. Pacienții cu apnee centrală sunt foarte sensibili la doze mici de sedative și narcotice, medicamente care reduc și mai mult responsivitatea centrilor respiratori la efectele stimulatoare ale CO_2. Medicamentele care stimulează centrii respiratori pot fi utilizate în anumite cazuri, însă, de regulă, se impune utilizarea ventilației CPAP în cursul nopții.

În unele cazuri, apneea de somn poate să apară datorită unei combinații dintre mecanismele obstructive și centrale. Acest tip de apnee "mixtă" este responsabilă pentru aproximativ 15% din cazurile de apnee de somn, în timp ce apneea "centrală" este responsabilă de mai puțin de 1% din cazuri. Cea mai frecventă cauză de apnee de somn este obstrucția căilor aeriene superioare.

Bibliografie

Ainslie PN, Lucas SJ, Burgess KR: Breathing and sleep at high altitude. Respir Physiol Neurobiol 188:233, 2013.

Babb TG: Obesity: challenges to ventilatory control during exercise—a brief review. Respir Physiol Neurobiol 189:364, 2013.

Guyenet PG: The 2008 Carl Ludwig Lecture: retrotrapezoid nucleus, CO_2 homeostasis, and breathing automaticity. J Appl Physiol 105: 404, 2008.

Guyenet PG, Abbott SB, Stornetta RL: The respiratory chemoreception conundrum: light at the end of the tunnel? Brain Res 1511: 126, 2013.

Guyenet PG, Stornetta RL, Bayliss DA: Central respiratory chemoreception. J Comp Neurol 518:3883, 2010.

Hilaire G, Pasaro R: Genesis and control of the respiratory rhythm in adult mammals. News Physiol Sci 18:23, 2003.

Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A: Adult obstructive sleep apnoea. Lancet 383:736, 2014.

Konecny T, Kara T, Somers VK: Obstructive sleep apnea and hypertension: an update. Hypertension 63:203, 2014.

Nurse CA, Piskuric NA: Signal processing at mammalian carotid body chemoreceptors. Semin Cell Dev Biol 24:22, 2013.

Plataki M, Sands SA, Malhotra A: Clinical consequences of altered chemoreflex control. Respir Physiol Neurobiol 189:354, 2013.

Prabhakar NR: Sensing hypoxia: physiology, genetics and epigenetics. J Physiol 591:2245, 2013.

Ramirez JM, Doi A, Garcia AJ 3rd, et al: The cellular building blocks of breathing. Compr Physiol 2:2683, 2012.

Romero-Corral A, Caples SM, Lopez-Jimenez F, Somers VK: Interactions between obesity and obstructive sleep apnea: implications for treatment. Chest 137:711, 2010.

Thach BT: Some aspects of clinical relevance in the maturation of respiratory control in infants. J Appl Physiol 104:1828, 2008.



Insuficiența respiratorie – fiziopatologie, diagnostic, oxigenoterapie

Diagnosticul și tratamentul celor mai multe afecțiuni respiratorii depind în mare parte de înțelegerea principiilor fiziologice de bază ale respirației și ale schimbului gazos. Anumite boli respiratorii sunt consecința unei ventilații inadecvate. Altele apar ca urmare a perturbării difuziunii prin membrana pulmonară sau a unor anomalii ale transportului sangvin al gazelor între plămâni și țesuturi. Tratamentul diferă mai ales în funcție de afecțiunea cauzatoare, prin urmare stabilirea diagnosticului de "insuficiență respiratorie" nu este suficientă.

METODE PRACTICE DE INVESTIGARE A ANOMALIILOR RESPIRATORII

În capitolele precedente a fost menționat un număr de metode care pot fi utilizate în investigarea anomaliilor respiratorii, printre care pot fi enumerate măsurarea capacității vitale, măsurarea volumului curent, a capacității reziduale funcționale, a spațiului mort, măsurarea șuntului fiziologic și a spațiului mort fiziologic. Aceste metode de determinare constituie numai o parte din arsenalul fiziologului specializat în investigarea clinică a plămânilor. Alte câteva metode de diagnostic sunt prezentate în continuare.

INVESTIGAREA CONCENTRAȚIILOR SANGVINE ALE GAZELOR RESPIRATORII ȘI A PH-ULUI SANGVIN

Dintre testele de bază ale funcției pulmonare fac parte determinarea PO_2 (presiunea parțială sangvină a oxigenului), determinarea PCO_2 sangvină și determinarea pH-ului. Efectuarea rapidă a acestor măsurători este deosebit de importantă pentru instituirea tratamentului adecvat al detresei respiratorii acute sau al dezechilibrelor acido-bazice acute. Au fost puse la punct câteva metode simple și rapide pentru efectuarea acestor măsurători în decurs de câteva minute, utilizând numai câteva picături de sânge, metode ce vor fi detaliate în continuare.

Determinarea pH-ului sangvin. Pentru măsurarea pH-ului sangvin se utilizează un electrod pentru pH de sticlă, de tipul celor folosite în toate laboratoarele de chimie. Însă, electrozii utilizați pentru determinarea pH-ului sunt miniaturizați. Voltajul generat printr-un electrod de sticlă reprezintă o măsură directă a pH-ului, valoarea acestuia fiind de regulă citită direct de pe scala unui voltmetru sau înregistrată grafic.

Determinarea CO_2 sangvin. Un pH-metru cu un electrod din sticlă poate fi utilizat și pentru determinarea concentrației sangvine a CO_2, după cum urmează: când o soluție slabă de bicarbonat de sodiu vine în contact cu CO_2 gazos, acesta din urmă se dizolvă în soluție până la atingerea unei stări de echilibru. În această stare de echilibru, pH-ul soluției depinde de concentrațiile CO_2 și ale ionului bicarbonat, conform ecuației Henderson-Hasselbalch, care a fost explicată în Capitolul 31; altfel spus,

$$pH = 6,1 + \log\frac{HCO_3^-}{CO_2}$$

Pentru determinarea concentrației sangvine a CO_2, electrodul miniatural din sticlă este înconjurat cu o membrană fină din plastic. În spațiul dintre electrod și membrana din plastic se găsește o soluție de bicarbonat de sodiu a cărei concentrație este cunoscută. Ulterior, sângele este superfuzat la suprafața exterioară a membranei din plastic, permițând CO_2 să difuzeze din sânge în soluția de bicarbonat de sodiu. Acest experiment necesită numai o picătură sau două de sânge. Ulterior, se practică măsurarea pH-ului cu ajutorul electrodului din sticlă, iar CO_2 este calculat cu ajutorul formulei menționate anterior.

Determinarea PO_2 sangvin. Concentrația O_2 dintr-un lichid poate fi măsurată utilizând o metodă denumită *polarografie*. Se trece un curent electric printr-un electrod negativ mic introdus într-o soluție. Dacă voltajul electrodului este mai mare cu -0,6 V decât voltajul soluției, O_2 se va depune pe electrod. Mai mult, fluxul de curent prin electrod va fi direct proporțional cu valoarea concentrației O_2 (și, de asemenea, cu PO_2). În practică se utilizează un electrod negativ din platină cu o suprafață de secțiune de aproximativ 1 mm^2, care este separat de sânge prin intermediul unei membrane subțiri din plastic, care permite numai difuziunea O_2, nu și a proteinelor sau a altor substanțe care ar putea "parazita" electrodul.

Deseori, cele trei dispozitive utilizate pentru determinarea pH-ului, a CO_2 și a PO_2 sunt încorporate în același aparat de

măsură, ceea ce permite efectuarea celor trei determinări în decurs de 1 minut, dintr-o singură picătură de sânge. Așadar, variațiile gazelor respiratorii din sânge și ale pH-ului pot fi monitorizate permanent la patul pacientului.

MĂSURAREA DEBITULUI EXPIRATOR MAXIM

În anumite afecțiuni respiratorii, și în special în astmul bronșic, rezistența la fluxul aeric crește foarte mult în expirație, îngreunând uneori foarte mult respirația. Acest aspect a condus la conceptul de *debit expirator maxim* care poate fi definit în felul următor: în condițiile efectuării unei expirații forțate, fluxul aerian expirat atinge o valoare maximă pe care nu o poate depăși chiar dacă se mărește substanțial forța de expirare a aerului ("oricât s-ar forța"). Acesta este debitul expirator maxim. Debitul expirator maxim este mai mare atunci când plămânii conțin un volum aeric mare, și este mai mic atunci când plămânii sunt aproape goi. Aceste principii pot fi înțelese cu ajutorul **Figurii 43-1**.

Figura 43-1A prezintă efectul creșterii presiunii în exteriorul alveolelor și al căilor aerifere ca urmare a comprimării cutiei toracice. Săgețile indică faptul că în exteriorul alveolelor și al bronhiolelor acționează aceeași presiune care le comprimă. În consecință, această presiune determină expulzia forțată a aerului din alveole în bronhiole și, în același timp, tinde să colabeze bronhiolele, fapt care se opune eliminării aerului în atmosferă. Odată ce bronhiolele sunt colabate aproape complet, creșterea adițională a forței expiratorii va determina creșterea suplimentară a presiunii alveolare, precum și accentuarea gradului de colabare bronșiolară și mărirea corespunzătoare a rezistenței la flux în căile aerifere, împiedicând astfel creșterea suplimentară a debitului expirator. Deci, rezultă că, dincolo de un anumit nivel critic al forței expiratorii, debitul expirator a atins o valoare maximă.

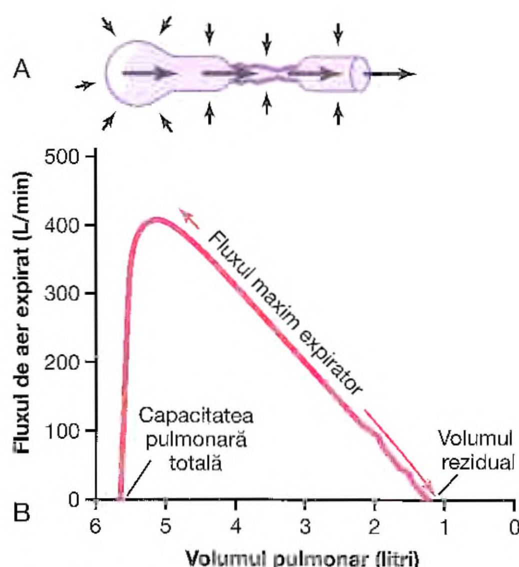


Figura 43-1. A, Colabarea căilor respiratorii în efortul expirator maxim reprezintă un factor care limitează debitul expirator. **B,** Influența volumului pulmonar asupra debitului expirator maxim, indicând scăderea debitului expirator maxim odată cu reducerea volumului pulmonar.

Figura 43-1B prezintă efectul diferitelor grade de colabare pulmonară (și, de asemenea, de colabare bronșiolară) asupra debitului expirator maxim. Curba înregistrată prezintă valorile debitului expirator maxim pentru diferite volume pulmonare, după inspirarea forțată a unui volum aeric maximal și expirarea ulterioară a conținutului aeric cu o forță maximală la un subiect sănătos. Se observă atingerea rapidă a unui *debit expirator maxim* mai mare de 400 l/min. Indiferent de creșterea suplimentară a efortului expirator, această valoare reprezintă debitul maxim pe care subiectul în cauză îl poate obține.

Se observă și faptul că pe măsură ce volumul pulmonar scade, se diminuează și debitul expirator maxim. Explicația acestui fenomen rezidă în aceea că, la nivelul plămânilor destinși de volum, lumenul bronhiilor și al bronhiolelor este menținut deschis parțial din cauza tracțiunii elastice spre exterior exercitată de către elementele structurale pulmonare; totuși, odată cu micșorarea plămânilor, structurile menționate se relaxează, astfel încât bronhiile și bronhiolele sunt colabate mult mai ușor sub acțiunea presiunii extratoracice, ceea ce determină și reducerea progresivă a debitului expirator maxim.

Anomaliile curbei debit-volum expirator maxim. Figura 43-2 prezintă curba debit-volum expirator maxim la subiectul sănătos, precum și două curbe debit-volumetrice adiționale, înregistrate în două tipuri de afecțiuni pulmonare: afecțiuni restrictive pulmonare și obstrucția parțială a căilor aerifere. În cazul *afecțiunilor restrictive pulmonare* se remarcă atât scăderea capacității pulmonare totale (CPT), cât și reducerea volumului rezidual (VR). Mai mult, deoarece expansiunea plămânilor nu se poate realiza la volumul maxim normal, oricât de mare ar fi efortul expirator, debitul expirator maxim nu poate egala nivelul curbei normale.

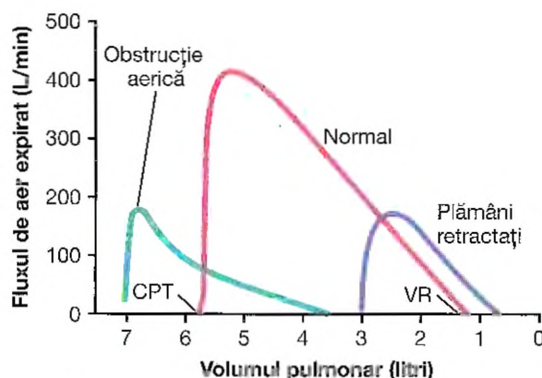


Figura 43-2. Efectele a două afecțiuni respiratorii – afecțiuni restrictive pulmonare și obstrucția căilor aerifere – asupra curbei debit-volum expirator maxim. CPT, capacitatea pulmonară totală; VR, volumul rezidual.

Afecțiunile restrictive ale plămânilor cuprind bolile pulmonare fibrozante cum ar fi *tuberculoza* și *silicoza*, precum și bolile restrictive ale cutiei toracice, cum ar fi *cifoza, scolioza* și *pleurezia fibroasă*.

În afecțiunile care produc *obstrucția căilor aerifere*, expirația este de regulă mult mai dificilă decât inspirația, deoarece tendința de colabare a căilor respiratorii este accentuată semnificativ ca urmare a creșterii surplusului de presiune pozitivă din cavitatea toracică în vederea producerii expirației. În schimb, surplusul de presiune pleurală negativă care apare în inspirație determină deschiderea căilor aerifere prin "tracționare exterioară", în paralel cu distensia alveolelor. În consecință, aerul poate pătrunde ușor în plămâni, însă rămâne sechestrat la nivelul acestora. După luni și ani de evoluție, se produce creșterea CPT și a VR, după cum sugerează curba de culoare verde din **Figura 43-2**. De asemenea, din cauza obstrucției căilor aerifere și a faptului că acestea se colabează mult mai ușor decât în mod normal, debitul expirator maxim este redus semnificativ.

Afecțiunea clasică responsabilă de obstrucția severă a căilor aerifere este *astmul bronșic*. Afectarea obstructivă severă a căilor aerifere apare și în anumite stadii evolutive ale *emfizemului pulmonar*.

CAPACITATEA VITALĂ EXPIRATORIE FORȚATĂ ȘI VOLUMUL EXPIRATOR FORȚAT

Alt test clinic deosebit de util, și simplu în același timp, constă din înregistrarea spirometrică a *capacității vitale forțate (FVC)*. O astfel de înregistrare este prezentată în **Figura 43-3A**, în cazul unui subiect normal, și în **Figura 43-3B**, în cazul unui subiect cu obstrucție parțială a căilor aerifere. Manevra de determinare a FVC presupune inițial efectuarea unei inspirații maximale până la atingerea nivelului capacității pulmonare totale, urmată ulterior de expirarea aerului în spirometru cu un efort expirator maxim, cât mai rapid și cât mai complet posibil. Lungimea totală a curbei volumului pulmonar reprezintă FVC, după cum se poate observa în figură.

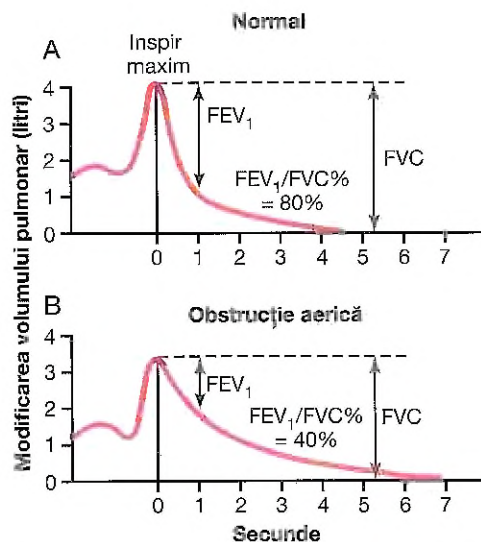


Figura 43-3. Înregistrările capacității vitale forțate în cazul unui subiect sănătos (**A**) și în cazul unui subiect cu obstrucție parțială a căilor aerifere (**B**). (Valoarea "zero" de pe scala volumetrică reprezintă volumul rezidual). FEV_1, volumul expirator forțat în decursul primei secunde; FVC, capacitatea vitală forțată expiratorie.

Există o diferență clară între cele două înregistrări efectuate pentru (1) plămâni normali și (2) obstrucție *parțială* a căilor aerifere. Modificările volumetrice totale ale înregistrărilor FVC nu diferă semnificativ, remarcându-se numai o diferență moderată între volumele pulmonare de bază din cele două cazuri. Există, totuși, o *diferență majoră între cantitățile de aer care sunt expirate în decursul fiecărei secunde*, în special în decursul primei secunde. Prin urmare, se obișnuiește a se compara volumul expirator forțat în decursul primei secunde (FEV_1) cu valoarea normală. În cazul unui individ normal (a se vedea **Figura 43-3A**), raportul dintre procentul din FVC care este expirat în prima secundă și FVC totală (FEV_1/ FVC%) este egal cu 80%. Însă, după cum se poate observa în **Figura 43-3B**, în cazul obstrucției căilor aerifere, acest raport scade la 47%. În obstrucția severă de căi aerifere, cum se întâmplă în criza de astm, raportul poate scădea la mai puțin de 20%.

PARTICULARITĂȚILE FIZIOPATOLOGICE ALE CELOR MAI IMPORTANTE AFECȚIUNI PULMONARE

EMFIZEMUL PULMONAR CRONIC

Termenul de "*emfizem pulmonar*" desemnează literalmente conținutul aeric excesiv al plămânilor. Însă termenul este de regulă utilizat pentru a descrie efectele obstructive și distructive la nivel pulmonar ale fumatului îndelungat. Emfizemul pulmonar apare ca urmare a următoarelor modificări fiziopatologice pulmonare:

1. *Infecția cronică*, produsă ca urmare a inhalării fumului sau a altor substanțe iritative pentru bronhii și bronhiole. Infecția cronică perturbă sever mecanismele protectoare de la nivelul căilor respiratorii, producând paralizia cililor respiratori sub influența nicotinei. În consecință, mucusul nu mai poate fi eliminat din căile aerifere cu ușurință. De asemenea, se produce stimularea excesivă a secreției de mucus, ceea ce produce agravarea afecțiunii. Are loc inclusiv inhibarea macrofagelor alveolare, astfel încât acestea își reduc capacitatea funcțională antiinfecțioasă.
2. Infecția, excesul de mucus și edemul inflamator al epiteliului bronșiolar determină împreună *obstrucția cronică* a multora dintre căile aerifere mici.
3. Obstrucția căilor aerifere împiedică în special expirația și în acest fel determină *sechestrarea aerului în alveole* cu supradistensie alveolară. Acest efect, împreună cu infecția pulmonară, produce *distrucția marcată a 50% până la 80% din pereții alveolari*. Prin urmare, aspectul final al plămânului emfizematos este cel prezentat în **Figurile 43-4** (imaginea superioară) și **43-5**.

Efectele fiziologice ale emfizemului pulmonar sunt extrem de variate și depind de severitatea afecțiunii și de gradul relativ al obstrucției bronșiolare și al disfuncției parenchimale. Dintre anomaliile rezultate fac parte:

1. Obstrucția bronșiolară induce *creșterea rezistenței la fluxul aeric* și, consecutiv, creșterea efortului respirator. Este deosebit de dificilă mobilizarea aerului prin bronhiole în expirație, deoarece forța compresivă din exteriorul plămânilor comprimă nu numai alveolele, ci și bronhiolele, conducând la creșterea suplimentară a rezistenței la flux în expirație.

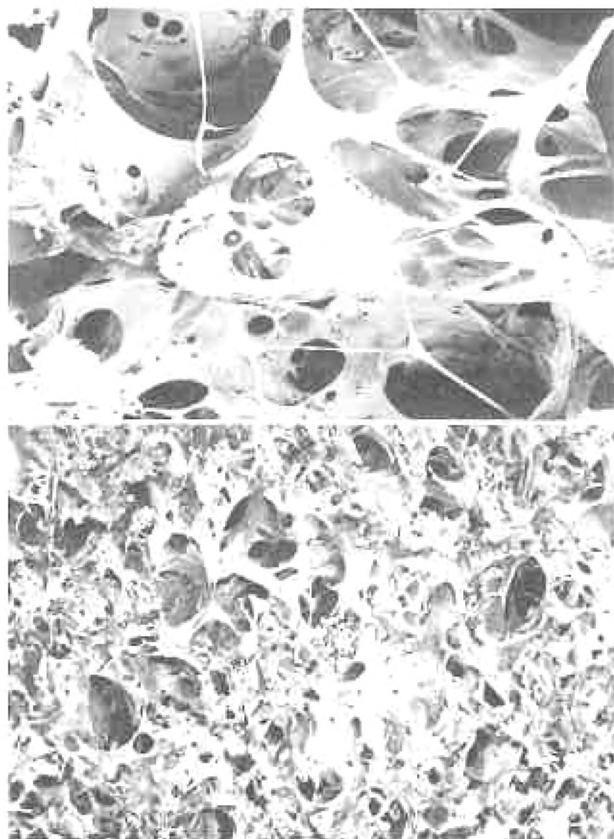


Figura 43-4. Diferența dintre plămânul emfizematos (imaginea *superioară*) și plămânul normal (imaginea *inferioară*), evidențiind distrucțiile alveolare extensive de emfizem. (Reprodus cu permisiunea *Patricia Delaney and the Department of Anatomy, The Medical College of Wisconsin.*)

2. Distrucția marcată a pereților alveolari *reduce* semnificativ *suprafața de difuziune*, ceea ce înseamnă reducerea capacității plămânilor de a asigura oxigenarea sângelui și eliminarea CO_2 din sânge.
3. Obstrucția este mai severă în anumite segmente pulmonare decât în altele; prin urmare, unele segmente pulmonare sunt bine ventilate, în timp ce alte segmente sunt hipoventilate. Acest fapt generează valori extrem de anormale ale raportului ventilație-pe*rfuzie*, $\dot{V}_A/\dot{Q}$ fiind foarte mic în anumite zone (*șunt fiziologic*), ceea ce înseamnă o aerare deficitară a sângelui, în timp ce în alte zone $\dot{V}_A/\dot{Q}$ este foarte mare (*spațiu mort fiziologic*), ceea ce înseamnă o ventilație ineficientă; ambele efecte coexistă la nivel pulmonar și sunt bilaterale.
4. Distrucția masivă a pereților alveolari implică și o reducere marcată a patului capilar pulmonar. În consecință, se înregistrează creșterea marcată a rezistenței vasculare pulmonare, cu apariția *hipertensiunii pulmonare*. Hipertensiunea pulmonară determină supraîncărcarea jumătății drepte a inimii, deseori urmată de insuficiență cardiacă dreaptă.

De regulă, emfizemul pulmonar evoluează lent, pe parcursul mai multor ani. Pacientul dezvoltă hipoxie și hipercapnie din cauza hipoventilației unui număr mare de alveole, la care se adaugă reducerea suprafeței pereților alveolari. Rezultatul net al acestor efecte constă într-o *sete de aer* devastatoare, prelungită, severă, care poate dura ani de zile până când hipoxia și hipercapnia devin atât de marcate încât produc decesul – acesta fiind prețul mare plătit de fumători.

PNEUMONIA – INFLAMAȚIA PLĂMÂNILOR ȘI LICHID ÎN ALVEOLE

Termenul "*pneumonie*" desemnează orice afecțiune inflamatorie pulmonară în care o parte dintre alveole sau toate alveolele se umplu cu lichid și cu elemente figurate, după cum se poate remarca în **Figura 43-5**. Un tip de pneumonie deseori întâlnit este *pneumonia bacteriană*, produsă cel mai frecvent de *pneumococi*. Afecțiunea debutează cu infecția alveolelor; membrana pulmonară se inflamează și devine extrem de permeabilă, permițând

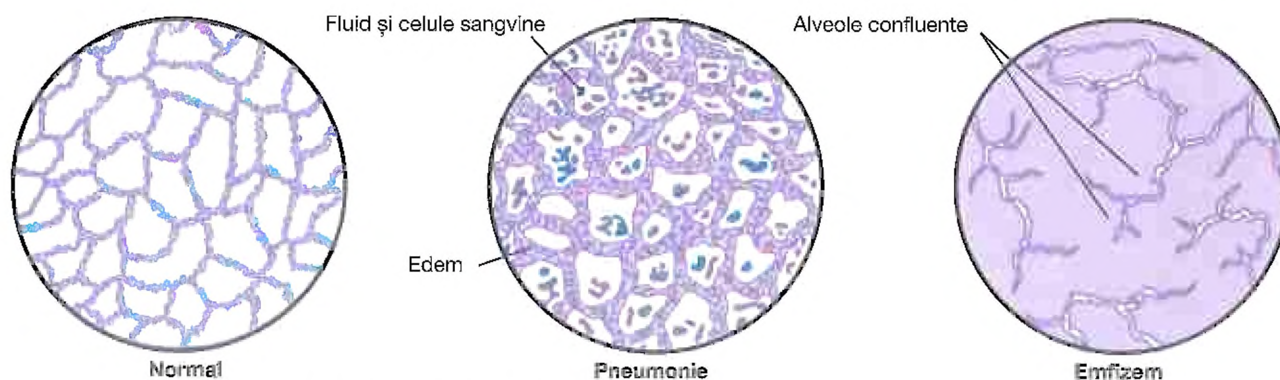


Figura 43-5. Modificări la nivelul alveolelor pulmonare în pneumonie și emfizemul pulmonar.

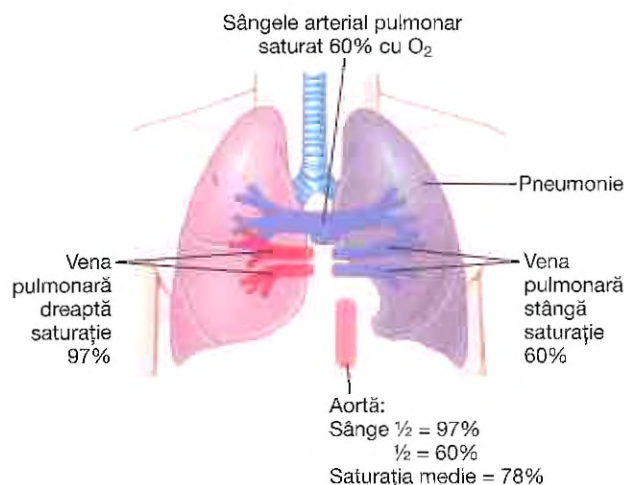


Figura 43-6. Efectele pneumoniei asupra procentului de saturație în oxigen (O_2) din artera pulmonară, din venele pulmonare dreaptă și stângă și din aortă.

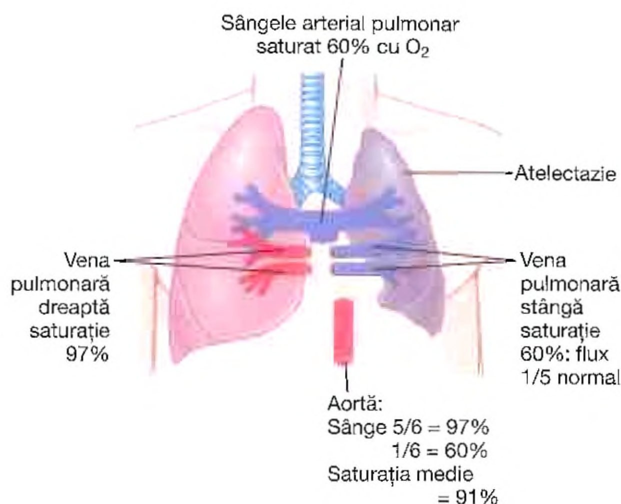


Figura 43-7. Efectele atelectaziei asupra saturației în oxigen (O_2) a sângelui din aortă.

scurgerea de lichid, hematii și leucocite din sânge în alveole. Astfel, la nivelul alveolelor infectate se acumulează progresiv lichid și celule, iar infecția diseminează prin extinderea bacteriei sau a virusului de la o alveolă la alta. În final, zone pulmonare întinse, uneori lobi sau chiar un plămân întreg, prezintă sindrom de "condensare" sau, altfel spus, devin pline cu lichid și detritusuri celulare.

În pneumonie, funcțiile pulmonare care asigură schimbul gazos variază în funcție de stadiul bolii. În stadiile incipiente, procesul pneumonic poate fi localizat într-un singur plămân, la nivelul căruia ventilația pulmonară este redusă în timp ce fluxul sangvin pulmonar rămâne în continuare normal. Acest fapt induce două anomalii pulmonare importante: (1) reducerea suprafeței funcționale a membranei respiratorii și (2) scăderea raportului ventilație-perfuzie. Aceste efecte stau la baza apariției *hipoxemiei* (concentrație sangvină scăzută a O_2) și a *hipercapniei* (concentrație sangvină crescută a CO_2).

Figura 43-6 prezintă efectul scăderii raportului ventilație-perfuzie în pneumonie. Sângele care străbate plămânul ventilat are o saturație în O_2 de 97%, în timp ce sângele care străbate plămânul neventilat are o saturație în O_2 de 60%. Prin urmare, saturația medie a sângelui pompat de către jumătatea stângă a inimii în aortă este de aproximativ 78%, ceea ce reprezintă o valoare mult mai mică decât în mod normal.

ATELECTAZIA – COLAPSUL ALVEOLELOR

Atelectazia desemnează colabarea alveolelor. Se poate produce în zone pulmonare localizate sau la nivelul unui întreg plămân. Cele mai frecvente cauze ale atelectaziei sunt: (1) obstrucția completă a căilor aerifere sau (2) absența surfactantului din lichidul care acoperă suprafața alveolelor.

Obstrucția căilor aerifere cauzează colapsul pulmonar. Obstrucția respiratorie de tip atelectatic are drept cauze (1) blocarea cu mucus a unui număr mare de bronhii mici, sau (2) obstrucția unei bronhii mari fie printr-un dop mare de mucus, fie printr-un corp solid, cum ar fi o tumoră. Aerul sechestrat distal de obstacol este absorbit, în decurs de câteva minute sau ore, în sângele care străbate capilarele pulmonare. Dacă țesutul pulmonar este suficient de flexibil, se va produce doar colabarea alveolelor. Însă, dacă plămânul este rigid din cauza țesutului fibros și nu se poate colaba, absorbția aerului din alveole generează o presiune negativă în alveole, care atrage conținutul lichidian din capilarele pulmonare, producând umplerea alveolelor cu lichid edematos. Un astfel de efect se produce aproape constant în cazul atelectaziei unui întreg plămân, afecțiune denumită *colaps pulmonar masiv*.

Efectele asupra funcționării generale a plămânilor produse în *colapsul masiv* (atelectazia) pulmonar sunt prezentate în **Figura 43-7**. Colapsul pulmonar nu produce numai ocluzia alveolelor, ci și creșterea cvasiconstantă a *rezistenței la fluxul sangvin* prin vasele pulmonare ale plămânului colabat. Creșterea rezistenței la fluxul sangvin apare ca urmare a colapsului pulmonar propriu-zis, care determină comprimarea și plicaturarea vaselor odată cu reducerea volumului pulmonar. În plus, hipoxia din alveolele colabate induce o vasoconstricție suplimentară, conform explicațiilor prezentate în Capitolul 39.

Din cauza vasoconstricției, fluxul sangvin prin plămânul atelectatic se reduce substanțial. Din fericire, cea mai mare parte a sângelui este dirijată către plămânul ventilat și, prin urmare, este aerată corespunzător.

În situația prezentată în **Figura 43-7**, un volum egal cu 5/6 din fluxul sangvin pulmonar străbate plămânul ventilat, restul de 1/6 fiind rezervat plămânului neventilat. În consecință, raportul global ventilație-perfuzie este afectat moderat, astfel încât sângele aortic prezintă un ușor deficit al saturației în O_2 deși ventilația este compromisă complet la nivelul unui plămân.

Absența "surfactantului" constituie o cauză a colapsului pulmonar. Secreția și rolul *surfactantului* au fost discutate în Capitolul 38. Surfactantul este secretat de către un tip special de alveolocite în lichidele care acoperă suprafața internă a alveolelor. Surfactantul determină scăderea de 2-10 ori a tensiunii superficiale la nivel alveolar și are, în mod normal, rolul de a împiedica producerea colabării alveolelor. În anumite afecțiuni însă, cum este *boala membranelor hialine* (denumită și *sindromul de detresă respiratorie a nou-născutului*), care este frecvent întâlnită la prematuri, cantitatea de surfactant secretată la nivel alveolar este redusă semnificativ, astfel încât tensiunea superficială a lichidului alveolar devine de câteva ori mai mare decât în mod normal. Acest fapt determină tendința marcată de colabare sau de inundare cu lichid a plămânilor prematurilor. Conform explicațiilor prezentate în Capitolul 38, mulți dintre nou-născuții cu atelectazii pulmonare întinse decedează prin asfixie.

ASTMUL – CONTRACȚII SPASTICE ALE MUSCULATURII NETEDE BRONȘIOLARE

Astmul bronșic se caracterizează prin contracția spastică a musculaturii netede bronșiolare, care produce obstrucția parțială a bronhiolelor și dispnee severă. Astmul bronșic afectează 3-5% din populația generală, indiferent de vârstă.

Cauza obișnuită a astmului constă în hipersensibilitatea contractilă a bronhiolelor la substanțe improprii din aer. La aproximativ 70% din pacienții cu vârste sub 30 de ani, astmul este produs prin hipersensibilizare alergică, în special prin sensibilizare la polenul diverselor plante. La vârstnici, astmul este produs aproape întotdeauna pe fondul unei hipersensibilități la tipuri nonalergene de iritanți din aer, cum sunt poluanții din smog.

Individul alergic are tendința de a produce anticorpi de tip IgE în cantități anormal de mari, iar aceștia produc reacții alergice atunci când reacționează cu antigenele specifice, care au condus la sinteza acestor anticorpi, după cum se precizează în Capitolul 35. În astmul bronșic, acești *anticorpi sunt atașați în principal mastocitelor* localizate în interstițiul pulmonar din imediata vecinătate a bronhiolelor și bronhiilor mici. Când pacientul cu astm inspiră tipul de polen la care prezintă sensibilizare (altfel spus, antigenele care au condus la sinteza anticorpilor de tip IgE), polenul reacționează cu anticorpii mastocitari și produc eliberarea anumitor substanțe de la nivelul mastocitelor. Dintre aceste substanțe fac parte (a) *histamina*, (b) *substanța lent-reactivă a anafilaxiei* (care reprezintă un amestec de leucotriene), (c) *factorul chemotactic eozinofilic* și (d) *bradikinina*. Efectele conjugate ale acestor mediatori, dar mai ales cele ale substanței lent-reactive a anafilaxiei, produc (1) edem localizat în pereții unor bronhiole mici, însoțit de secreția unui mucus vâscos în lumenul bronhiolelor, și (2) spasmul musculaturii netede bronșiolare. În consecință are loc creșterea semnificativă a rezistenței în căile aerifere.

După cum s-a menționat anterior în acest capitol, în astm, diametrul bronșiolar se reduce în expirație mai mult decât în inspirație, din cauza colabării bronhiolelor sub impactul efortului expirator care le comprimă. Având în vedere că bronhiolele plămânilor afectați de astm prezintă un grad inițial de ocluzie parțială, ocluzia adițională prin compresie externă agravează gradul de obstrucție în expirație. Cu alte cuvinte, pacientul cu astm prezintă o inspirație adecvată și o expirație extrem de dificilă. Măsurătorile clinice au indicat (1) reducerea debitului expirator maxim și (2) reducerea corespunzătoare a volumului expirator temporizat. De asemenea, aceste efecte combinate generează *dispneea* sau "setea de aer", care va fi explicată ulterior în cadrul acestui capitol.

Capacitatea reziduală funcțională și *volumul rezidual* cresc semnificativ în timpul crizei astmatice din cauza dificultății de a expira aerul din plămâni. De asemenea, după ani de evoluție a afecțiunii, cutia toracică devine permanent lărgită, generând aspectul de "torace în butoi", iar capacitatea reziduală funcțională și volumul rezidual sunt permanent crescute.

TUBERCULOZA

În tuberculoză, bacilii tuberculoși induc o reacție tisulară particulară care cuprinde (1) invadarea țesutului infectat de către macrofage și (2) "delimitarea" leziunii de către țesutul fibros cu formarea așa-numitului *granulom tuberculos*. Procesul de "izolare" asigură limitarea transmiterii bacililor tuberculoși la nivel pulmonar, constituind, prin urmare, un mecanism protector împotriva extinderii acestei infecții. Însă, la aproximativ 3% dintre pacienții cu tuberculoză, în absența tratamentului, nu se mai produce delimitarea leziunii și bacilii tuberculoși diseminează extensiv la nivel pulmonar, provocând distrucții masive ale parenchimului pulmonar, cu apariția secundară a unor caverne mari, abcedate.

Prin urmare, în stadiile finale, tuberculoza se caracterizează prin apariția unor zone întinse de fibroză pulmonară, precum și prin reducerea parenchimului pulmonar funcțional. Aceste efecte determină (1) *creșterea "efortului"* mușchilor respiratori responsabili de producerea ventilației pulmonare în condițiile *reducerii capacității vitale* și *a capacității respiratorii*; (2) *reducerea suprafeței membranei respiratorii* și *creșterea grosimii acesteia*, provocând *diminuarea progresivă a capacității de difuziune pulmonară*; și (3) un *raport ventilație-perfuzie anormal*, ceea ce antrenează reducerea suplimentară a difuziunii pulmonare a O_2 și a CO_2.

HIPOXIA ȘI OXIGENOTERAPIA

Aproape toate afecțiunile prezentate în ultimele secțiuni ale acestui capitol pot produce grade variate de hipoxie celulară sistemică. Uneori, oxigenoterapia este deosebit de utilă; alteori, utilitatea acesteia este moderată; iar în alte cazuri este aproape ineficientă. Prin urmare, este foarte importantă cunoașterea diferitelor forme de hipoxie; ulterior se vor

putea aborda principiile oxigenoterapiei. În cele ce urmează se va prezenta o clasificare descriptivă a cauzelor hipoxiei:

1. Oxigenarea inadecvată a sângelui la nivel pulmonar din cauze extrinseci:
   a. Deficiență atmosferică de O_2
   b. Hipoventilație (afecțiuni neuromusculare)
2. Boli pulmonare
   a. Hipoventilație produsă ca urmare a creșterii rezistenței în căile aerifere sau ca urmare a scăderii complianței pulmonare
   b. Anomalii ale raportului ventilație-perfuzie (inclusiv creșterea spațiului mort fiziologic sau creșterea șuntului fiziologic)
   c. Reducerea difuziunii prin membrana respiratorie
3. Șunturile arterio-venoase (șunturile cardiace "dreapta-stânga")
4. Transportul sangvin inadecvat al O_2 la țesuturi
   a. Anemie sau hemoglobine anormale
   b. Insuficiență circulatorie generalizată
   c. Insuficiență circulatorie localizată (periferică, cerebrală, coronariană)
   d. Edem tisular
5. Reducerea capacității tisulare de utilizare a O_2
   a. Blocarea toxică a enzimelor oxidative
   b. Reducerea capacității metabolice celulare de utilizare a O_2 din cauza unei intoxicații, a unui deficit vitaminic sau a altor factori

Această clasificare a tipurilor de hipoxie poate fi dedusă din discuțiile purtate anterior în acest capitol. O singură formă de hipoxie din cele menționate necesită detaliere; este vorba despre hipoxia produsă ca urmare a incapacității celulelor din țesuturile corpului de a utiliza O_2 în mod adecvat.

Incapacitatea țesuturilor de a utiliza oxigenul în mod adecvat. Cauza clasică a incapacității țesuturilor de a utiliza O_2 este *intoxicația cu cianuri*, în care acțiunea *citocrom oxidazei* este blocată complet de către ionul –CN- într-o asemenea măsură, încât țesuturile nu pot utiliza O_2 deși acesta există în cantități mari. De asemenea, deficiențele unora dintre *enzimele oxidative din celulele țesuturilor* sau ale altor componente ale sistemului oxidativ tisular pot conduce la apariția acestei forme de hipoxie. Un exemplu aparte îl constituie boala *beri-beri*, în cadrul căreia mai multe etape ale consumului de oxigen și ale formării CO_2 sunt compromise ca urmare a *deficitului de vitamină B_1*.

Efectele hipoxiei asupra organismului. Dacă este suficient de severă, hipoxia poate produce moartea celulelor, dar când este moderată, hipoxia poate produce (1) deprimarea funcțiilor psihice, uneori mergând până la comă, și (2) scăderea capacității de efort muscular. Aceste efecte sunt discutate în detaliu în Capitolul 44, în legătură cu fiziologia la altitudini înalte.

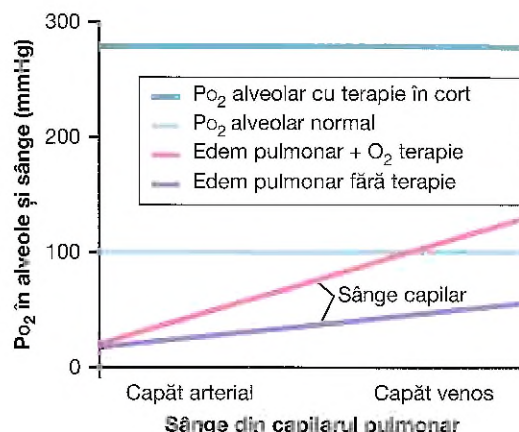


Figura 43-8. Absorbția oxigenului în sângele din capilarele pulmonare în prezența edemului pulmonar, cu sau fără oxigenoterapie (cort).

OXIGENOTERAPIA ÎN DIFERITE FORME DE HIPOXIE

O_2 poate fi administrat prin (1) plasarea capului pacientului într-un "cort" care conține aer îmbogățit cu O_2, (2) folosirea unei măști cu ajutorul căreia pacientul inspiră O_2 100% sau O_2 în concentrații crescute, sau (3) administrarea O_2 printr-un tub intranazal.

Parcurgând principiile fiziologice esențiale ale diverselor forme de hipoxie, se poate deduce în care dintre acestea oxigenoterapia ar avea vreo eficiență și, în caz afirmativ, cât de eficientă ar fi administrarea O_2.

În cazul *hipoxiei atmosferice*, oxigenoterapia poate corecta în întregime nivelul scăzut al O_2 în aerul inspirat și, în consecință, eficiența administrării O_2 este de 100%.

În *hipoxia prin hipoventilație*, administrarea O_2 100% mobilizează în alveole o cantitate de O_2 de cinci ori mai mare decât în cazul inspirației cu aer normal. Prin urmare, și în acest caz oxigenoterapia este extrem de benefică. (Însă, oxigenoterapia nu contribuie la eliminarea CO_2 acumulat excesiv în condiții de hipoventilație.)

În cazul *hipoxiei produsă ca urmare a afectării difuziunii prin membrana alveolo-capilară*, efectele sunt asemănătoare celor din hipoxia prin hipoventilație, deoarece oxigenoterapia poate crește PO_2 alveolar de la valoarea normală de 100 mmHg până la o valoare de 600 mmHg. Acest fapt induce mărirea gradientului presional al oxigenului de la valoarea normală de 60 mmHg la 560 mmHg (o creștere cu mai mult de 800%), facilitând diuziunea oxigenului din alveole în sânge. Acest fapt extrem de benefic al oxigenoterapiei este prezentat în **Figura 43-8**, din care reiese că sângele pulmonar al unui pacient cu edem pulmonar se oxigenează de trei sau patru ori mai rapid decât în absența oxigenoterapiei.

În *hipoxia produsă de anemie, de transportul anormal al O_2 de către hemoglobină, de insuficiența circulatorie sau de un șunt fiziologic*, oxigenoterapia are o eficiență redusă deoarece disponibilitatea O_2 la nivel alveolar este normală. În aceste cazuri, problema constă în faptul că unul sau mai multe dintre mecanismele transportului de oxigen de la

plămâni la țesuturi este deficitar. Chiar și astfel, o cantitate adițională redusă de O_2, cuprinsă între 7 și 30%, poate fi *transportată sub formă dizolvată* în sânge în condițiile creșterii la maxim a O_2 alveolar, în pofida faptului că volumul de O_2 transportat de hemoglobină nu se modifică aproape deloc. Această cantitate adițională redusă de O_2 poate fi diferența dintre viață și moarte.

În diferitele tipuri de *hipoxie generate în urma utilizării inadecvate a O_2 la nivel tisular*, preluarea O_2 la nivel pulmonar și transportul acestuia la țesuturi nu sunt deloc afectate. În schimb, sistemul enzimelor metabolice tisulare este pur și simplu incapabil să utilizeze O_2 transportat. În consecință, oxigenoterapia nu are practic niciun fel de eficiență.

CIANOZA

Termenul *"cianoză"* semnifică o nuanță albăstruie a tegumentului, produsă din cauza acumulării unor cantități excesive de hemoglobină deoxigenată în vasele sangvine tegumentare, în special în capilare. Hemoglobina deoxigenată are o culoare albastru-purpurică intensă care poate fi observată prin tegument.

În general, cianoza devine evidentă clinic atunci când concentrația hemoglobinei deoxigenate depășește 5 grame la 100 ml de *sânge arterial*. Un pacient cu *anemie* nu poate prezenta cianoză deoarece nu dispune de o cantitate suficientă de hemoglobină și, prin urmare, nu poate atinge nivelul de hemoglobină neoxidată de 5 g/100 ml de sânge arterial. În schimb, în cazul unui pacient cu un număr crescut de hematii, așa cum se întâmplă în *policitemia vera*, cantitatea excesivă de hemoglobină care poate deveni deoxigenată este atât de mare încât determină frecvent cianoză, chiar în condiții altfel normale.

HIPERCAPNIA – EXCESUL DE DIOXID DE CARBON ÎN LICHIDELE CORPULUI

La prima vedere, s-ar putea considera că afecțiunile pulmonare care produc hipoxie produc, de asemenea, și hipercapnie. De fapt, hipercapnia se asociază hipoxiei numai când la baza hipoxiei se află *hipoventilația* sau *insuficiența circulatorie*. Explicațiile acestui fapt sunt următoarele.

Hipoxia produsă prin *scăderea concentrației atmosferice a O_2, scăderea hemoglobinei sau blocarea toxică a enzimelor oxidative* afectează fie disponibilitatea O_2, fie utilizarea acestuia de către țesuturi Prin urmare, este de înțeles că hipercapnia *nu* se asociază cu aceste forme de hipoxie.

În hipoxia produsă ca urmare a reducerii difuziunii prin membrana pulmonară sau a difuziunii la nivel tisular, de regulă hipercapnia nu apare simultan, deoarece CO_2 difuzează de 20 de ori mai rapid decât O_2. Dacă hipercapnia apare însă, acest fapt determină stimularea imediată a ventilației pulmonare determinând corectarea hipercapniei, dar nu în mod necesar și corectarea hipoxiei.

În schimb, în hipoxia secundară hipoventilației, transferul CO_2 între aerul alveolar și cel atmosferic este afectat la fel de mult ca și transferul O_2. În această situație, hipercapnia însoțește hipoxia. Și în cazul insuficienței circulatorii, reducerea fluxului sangvin induce scăderea ratei de eliminare a CO_2 produs în țesuturi, determinând apariția hipercapniei tisulare în paralel cu hipoxia tisulară. Însă, capacitatea sangvină de transport pentru CO_2 este de peste trei ori mai mare decât cea pentru O_2, astfel încât hipercapnia tisulară va fi mult mai puțin severă decât hipoxia tisulară.

Atunci când PCO_2 alveolar depășește valoarea de 60-75 mmHg, individul normal respiră cu o frecvență și o amplitudine maximale, iar "setea de aer", denumită și *dispnee*, devine severă.

Dacă PCO_2 atinge valori între 80 și 100 mmHg, individul în cauză devine letargic și uneori semicomatos. Anestezia și decesul survin la valori ale PCO_2 cuprinse între 120 și 150 mmHg. La niveluri atât de crescute ale PCO_2, excesul de CO_2 nu mai stimulează, ci deprimă respirația, întreținând un cerc vicios: (1) acumularea continuă a CO_2, (2) o altă scădere a respirației, (3) ulterior urmată de acumularea unei cantități și mai mari de CO_2, și așa mai departe, culminând cu instalarea destul de rapidă a decesului prin stop respirator.

DISPNEEA

Dispneea se caracterizează prin starea de disconfort psihic asociată incapacității de a ventila suficient pentru a satisface necesarul aeric al organismului. În mod uzual, dispneea este denumită *sete de aer*.

Cel puțin trei factori contribuie la apariția senzației de dispnee. Aceștia sunt următorii: (1) concentrațiile anormale ale gazelor respiratorii în lichidele corpului, în special hipercapnia și, în măsură mult mai mică, hipoxia; (2) efortul pe care mușchii respiratori trebuie să îl depună pentru o ventilație adecvată; și (3) statusul psihic.

Dispneea intensă este declanșată în special ca urmare a acumulării excesive a CO_2 în lichidele corporale. Uneori, însă, nivelurile CO_2 și O_2 în lichidele corporale sunt normale, însă pentru a le menține normale este necesar un efort respirator intens. În aceste situații, activitatea intensă a musculaturii respiratorii produce adesea persoanei senzația de dispnee.

În alte cazuri, funcțiile respiratorii pot fi normale, însă dispneea apare ca urmare a unui status psihic anormal. Este vorba despre *dispneea neurogenă* sau *emoțională* (*anxioasă*). De exemplu, în momentul focalizării atenției asupra procesului respirator, orice om își mărește brusc amplitudinea respirațiilor deoarece resimte o senzație de dispnee ușoară. Acestă senzație este mult amplificată în cazul persoanelor care, din cauza unor fobii, refuză să pătrundă în spații înguste sau aglomerate de teamă că nu le-ar ajunge aerul.

RESPIRAȚIA ARTIFICALĂ

Aparatul de ventilație artificială (resuscitator). Există multe tipuri de aparate de ventilație artificială, fiecare dintre acestea având propriile principii de funcționare. Aparatul de ventilație prezentat în **Figura 43-9A** este alcătuit din

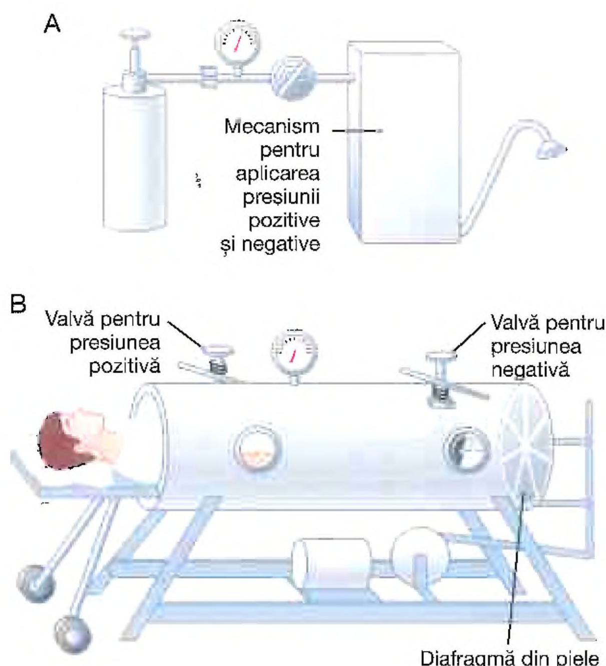


Figura 43-9. A, Aparat de resuscitare respiratorie. **B,** Cuirasă respiratorie.

următoarele componente: un rezervor de O_2 sau aer; un dispozitiv pentru administrarea O_2 cu presiune pozitivă intermitentă și, în cazul anumitor aparate, și cu presiune negativă; o mască facială sau un alt dispozitiv de conectare a echipamentului de ventilare la un tub endotraheal. Acest aparat forțează pătrunderea aerului prin mască sau tubul endotraheal în plămânii pacientului în timpul perioadei de presiune pozitivă a ciclului, ulterior aerul putând fi expirat pasiv în cursul perioadei restante a ciclului.

În trecut, aparatele de ventilație artificială produceau leziuni pulmonare din cauza presiunii pozitive excesive. La un moment dat, utilizarea lor a fost aspru criticată. Aparatele de ventilație actuale oferă posibilitatea reglării limitelor presiunii pozitive, ale cărei valori pentru plămânii normali sunt cuprinse între 12 și 15 cmH_2O (aceste valori sunt frecvent crescute în cazul reducerii complianței pulmonare).

Cuirasa respiratorie ("plămânul de fier"). Figura 43-9B prezintă un pacient al cărui corp este introdus într-o cuirasă, iar capul este plasat în afara acesteia printr-un guler flexibil dar etanș. La celălalt capăt al cuirasei, opus capului pacientului, există o diafragmă din piele acționată de un motor electric, care se deplasează în sens cranial și în sens caudal pe o distanță suficient de mare încât să producă creșterea și scăderea presiunii din interiorul cuirasei. Când diafragma se deplasează în sens cranial, în jurul corpului se produce un nivel de presiune pozitivă și astfel are loc expirația; când diafragma se deplasează în sens caudal, presiunea negativă generată va produce inspirația. Cuirasa este prevăzută cu supape de siguranță care controlează nivelul presiunii pozitive sau negative din interiorul acesteia.

În mod obișnuit, presiunile sunt reglate astfel încât presiunea negativă din inspirație coboară la valori cuprinse între -10 și -20 cmH_2O, iar presiunea pozitivă din expirație crește la valori cuprinse între 0 și +5 cmH_2O.

Efectul aparatului de ventilație superficială și al cuirasei respiratorii asupra întoarcerii venoase. Când aparatul de ventilație artificială determină pătrunderea forțată a aerului cu presiune pozitivă în plămâni sau când presiunea din interiorul cuirasei se *reduce*, presiunea intrapulmonară depășește nivelul presional din restul corpului. Fluxul sangvin prin venele periferice spre torace și inimă este obstrucționat. În consecință, folosirea unor niveluri presionale excesive, fie în cazul respirației artificiale, fie în cazul cuirasei respiratorii, determină reducerea debitului cardiac – uneori până la pragul letal. De exemplu, expunerea la o presiune pozitivă intrapulmonară mai mare de 30 mmHg pentru o perioadă mai mare de câteva minute poate conduce la instalarea decesului din cauza scăderii marcate a întoarcerii venoase la inimă.

Bibliografie

Barnes PJ: The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. J Clin Invest 118:3546, 2008.

Bel EH: Clinical practice. Mild asthma. N Engl J Med 369:549, 2013.

Casey KR, Cantillo KO, Brown LK: Sleep-related hypoventilation/hypoxemic syndromes. Chest 131:1936, 2007.

Decramer M, Janssens W, Miravitlles M: Chronic obstructive pulmonary disease. Lancet 379:1341, 2012.

Eder W, Ege MJ, von Mutius E: The asthma epidemic. N Engl J Med 355:2226, 2006.

Fahy JV, Dickey BF: Airway mucus function and dysfunction. N Engl J Med 363:2233, 2010.

Guarnieri M, Balmes JR: Outdoor air pollution and asthma. Lancet 383:1581, 2014.

Henderson WR, Sheel AW: Pulmonary mechanics during mechanical ventilation. Respir Physiol Neurobiol 180:162, 2012.

Holtzman MJ: Asthma as a chronic disease of the innate and adaptive immune systems responding to viruses and allergens. J Clin Invest 122:2741, 2012.

Noble PW, Barkauskas CE, Jiang D: Pulmonary fibrosis: patterns and perpetrators. J Clin Invest 122:2756, 2012.

Raoof S, Goulet K, Esan A, et al: Severe hypoxemic respiratory failure: part 2: nonventilatory strategies. Chest 137:1437, 2010.

Sharafkhaneh A, Hanania NA, Kim V: Pathogenesis of emphysema: from the bench to the bedside. Proc Am Thorac Soc 5:475, 2008.

Sin DD, McAlister FA, Man SF, Anthonisen NR: Contemporary management of chronic obstructive pulmonary disease: scientific review. JAMA 290:2301, 2003.

Suki B, Sato S, Parameswaran H, et al: Emphysema and mechanical stress-induced lung remodeling. Physiology (Bethesda) 28:404, 2013.

Tarlo SM, Lemiere C: Occupational asthma. N Engl J Med 370:640, 2014.

Taraseviciene-Stewart L, Voelkel NF: Molecular pathogenesis of emphysema. J Clin Invest 118:394, 2008.

Tuder RM, Petrache I: Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. J Clin Invest 122:2749, 2012.



VIII PARTEA

Fiziologia aviației, spațiului cosmic și a scufundărilor marine la mare adâncime

CUPRINS



Fiziologia aviației, altitudinilor înalte și spațiul cosmic

Pe măsură ce ascensiunile la altitudini din ce în ce mai mari prin aviație, alpinism și vehicule spațiale au devenit mai frecvente, s-a conturat importanța înțelegerii efectelor altitudinii și presiunilor scăzute ale gazelor asupra corpului uman. Acest capitol tratează atât aspectele menționate anterior, cât și alți factori (precum forțele de accelerație, imponderabilitatea, etc) și alte provocări ale homeostaziei organismului în condiții de altitudine mare și zbor în spațiu.

EFECTELE PRESIUNII SCĂZUTE A OXIGENULUI ASUPRA ORGANISMULUI

Presiunea atmosferică la diferite altitudini. **Tabelul 44-1** prezintă *presiunile* aproximative *atmosferice* și ale *oxigenului* la diferite altitudini; la nivelul mării, presiunea atmosferică este de 760 mmHg; la 3000 m, doar 523 mmHg și la 15.000 m este de numai 87 mmHg. Această scădere a presiunii atmosferice este cauza fundamentală a tuturor problemelor de hipoxie în fiziologia altitudinilor înalte deoarece, pe măsură ce presiunea atmosferică scade, presiunea parțială a oxigenului atmosferic (PO_2) scade proporțional și rămâne în permanență ușor mai scăzută decât 21% din presiunea atmosferică totală; PO_2 la nivelul mării este de aproximativ 159 mmHg, dar la 15.000 m, PO_2 este de numai 18 mmHg.

PO_2 ALVEOLAR LA DIFERITE NIVELURI DE ÎNĂLȚIME

Dioxidul de carbon și vaporii de apă scad oxigenul alveolar. Chiar și la altitudini înalte, dioxidul de carbon (CO_2) este excretat continuu din sângele pulmonar în alveole. De asemenea, apa de pe suprafețele respiratorii se evaporă în aerul inspirat. Aceste două gaze diluează O_2 din alveole și astfel reduc concentrația O_2. Presiunea vaporilor de apă în alveole rămâne 47 mmHg atât timp cât temperatura corpului are o valoare normală indiferent de altitudine.

În cazul CO_2, în timpul expunerii la altitudini foarte înalte, PCO_2 alveolar scade de la valoarea de 40 mmHg (corespunzătoare nivelului mării) până la valori mai mici. În cazul persoanelor *aclimatizate* la care ventilația este crescută de aproape 5 ori, PCO_2 scade la aproape 7 mmHg datorită frecvenței respiratorii crescute.

În continuare va fi analizat modul în care presiunile acestor două gaze afectează oxigenul alveolar. De exemplu, se presupune că presiunea atmosferică scade de la valoarea normală de 760 mmHg la nivelul mării până la 253 mmHg, care este valoarea măsurată de obicei pe vârful muntelui Everest de 8848 m. Din valoarea de 253 mmHg, 47 mmHg reprezintă vaporii de apă, iar diferența de 206 mmHg corespunde tuturor celorlalte gaze. La o persoană *aclimatizată* 7 mmHg din cei 206 mmHg trebuie să fie CO_2 astfel încât rămân 199 mmHg. Dacă nu ar exista consum de O_2 în organism, o cincime din acești 199 mmHg ar fi O_2 și patru cincimi ar fi azot; altfel spus, PO_2 în aerul alveolar ar fi 40 mmHg. Însă, o parte din acest O_2 alveolar este absorbit continuu în sânge, astfel încât PO_2 alveolar este de aproximativ 35 mmHg. Pe vârful muntelui Everest doar cele mai bine aclimatizate persoane pot supraviețui când respiră aer. Totuși, efectul este foarte diferit atunci când persoana respiră O_2 pur, după cum se va vedea în cele ce urmează.

PO_2 alveolar la diferite altitudini. Coloana a cincea din **Tabelul 44-1** prezintă valorile aproximative ale PO_2 alveolar la diferite altitudini când se respiră aer de către o persoană *neaclimatizată* și, respectiv, o persoană *aclimatizată*. La nivelul mării, PO_2 alveolar este de 104 mmHg. La 6000 m altitudine, aceasta scade la aproximativ 40 mmHg la persoanele neaclimatizate și la numai 53 mmHg la cele aclimatizate. Diferența dintre aceste două valori este determinată de faptul că persoanele aclimatizate, spre deosebire de cele neaclimatizate, au capacitate mai mare de a-și crește ventilația alveolară, așa cum se va discuta ulterior.

Saturația hemoglobinei cu oxigen la diferite altitudini. **Figura 44-1** prezintă saturația în O_2 a sângelui arterial la diferite altitudini atunci când persoana respiră aer și atunci când respiră O_2 pur. Până la o altitudine de 3000 m, chiar dacă este respirat aer, saturația O_2 arterial rămâne cel puțin 90%. Peste 3000 m, saturația O_2 scade rapid, după cum este indicat de curba albastră din figură, până când ajunge ușor sub 70% la 6000 m și mult mai mică la altitudini mai mari.

EFECTUL RESPIRĂRII DE OXIGEN PUR ASUPRA PO_2 ALVEOLAR LA DIFERITE ALTITUDINI

Când o persoană respiră O_2 pur în loc de aer, majoritatea spațiului alveolar ocupat anterior cu azot devine ocupat cu O_2. La 9000 m un aviator poate avea PO_2 alveolar de

Tabelul 44-1 Efectele expunerii acute la presiuni atmosferice scăzute asupra concentrațiilor gazelor alveolare și a saturației oxigenului arterial.

			Respiră aer			Respiră oxigen pur		
Altitudine (m)	Presiunea atmosferică (mmHg)	Po_2 în aer (mmHg)	Pco_2 în alveole (mmHg)	Po_2 în alveole (mmHg)	Saturația oxigenului arterial (%)	Pco_2 în alveole (mmHg)	Po_2 în alveole (mmHg)	Saturația oxigenului arterial (%)
0	760	159	40 (40)	104 (104)	97 (97)	40	673	100
3000	523	110	36 (23)	67 (77)	90 (92)	40	463	100
6000	349	73	24 (10)	40 (53)	73 (85)	40	262	100
9000	226	47	24 (7)	18 (30)	24 (38)	40	139	99
12.000	141	29				36	58	84
15.000	87	18				24	16	15

Numerele în paranteze reprezintă valori la persoana aclimatizată.

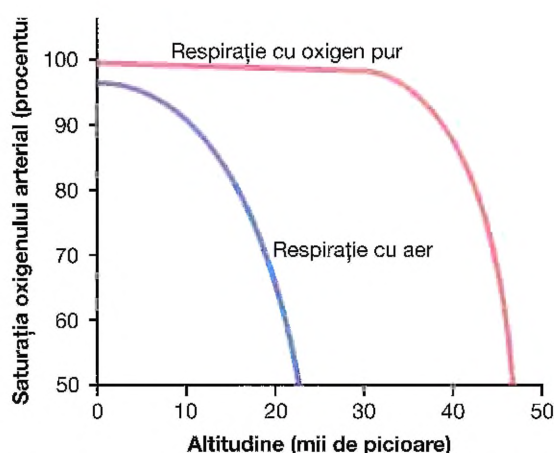


Figura 44-1. Efectele altitudinii înalte asupra saturației sângelui arterial cu oxigen în momentul în care se respiră aer și în momentul în care se respiră oxigen pur.

139 mmHg în loc de 18 mmHg, cât ar avea dacă ar respira aer (vezi **Tabelul 44-1**).

Curba roșie din **Figura 44-1** prezintă saturația hemoglobinei cu O_2 la diferite altitudini când o persoană respiră O_2 pur. Se observă că saturația rămâne peste 90% până când aviatorul ascensionează la înălțimi de peste 12.000 m, apoi scade rapid la aproximativ 50% când ajunge la înălțimea de 14.000 m.

"Plafonul" în cazul în care se respiră aer și respectiv oxigen într-un avion nepresurizat. Prin compararea celor două curbe ale saturației sângelui arterial din **Figura 44-1**, se observă că un aviator care respiră O_2 pur într-un avion nepresurizat poate ascensiona la altitudini mult mai mari decât dacă ar respira aer. De exemplu, saturația arterială la 14.000 m în cazul în care se respiră O_2 este de aproximativ 50% și este echivalentă saturației de la 7000 m când se respiră aer. În plus, deoarece o persoană neaclimatizată poate rămâne conștientă până când saturația scade la 50%, pentru expuneri scurte plafonul pentru un aviator ce se află într-un avion nepresurizat și respiră aer este de aproximativ 7000 m, iar când respiră O_2 pur este de aproximativ 14.000 m, cu condiția ca echipamentele ce furnizează O_2 să funcționeze perfect.

EFECTE ACUTE ALE HIPOXIEI

Începând de la o altitudine de aproximativ 3600 m, unele dintre efectele acute ale hipoxiei la o persoană neaclimatizată care respiră aer sunt: somnolență, astenie, oboseală mentală și musculară, uneori cefalee, ocazional greață și euforie. Aceste fenomene progresează până la stadiul de convulsii la peste 5500 m, iar la altitudini de peste 7000 m la persoanele neaclimatizate se produce coma urmată la scurt timp de deces.

Unul dintre cele mai importante efecte ale hipoxiei sunt scăderea capacităților mentale și afectarea raționamentului, a memoriei și a abilității de a efectua mișcări motorii fine. De exemplu, dacă un aviator neaclimatizat rămâne la altitudinea de 4500 m timp de o oră, capacitățile sale mentale scad la aproape 50% din normal, iar după 18 ore la această altitudine, activitatea mentală scade la aproape 20% din normal.

ACLIMATIZAREA ÎN CAZUL SCĂDERII PO_2

La persoanele care rămân la altitudini înalte timp de zile, săptămâni sau ani, *aclimatizarea* la PO_2 joase devine progresiv mai mare, astfel încât efectele adverse ale scăderii PO_2 asupra organismului se reduc consecutiv. La aceste persoane crește capacitatea de a desfășura activități sau de a ascensiona la altitudini mai mari fără a suferi fenomene hipoxice.

Principalele mijloace prin care se produce aclimatizarea sunt (1) creșterea marcată a ventilației pulmonare, (2) creșterea numărului de eritrocite, (3) creșterea capacității de difuziune pulmonară, (4) creșterea gradului de vascularizație a țesuturilor periferice, (5) creșterea abilității celulelor tisulare de a utiliza O_2 în pofida PO_2 scăzute.

Ventilația pulmonară crescută – rolul chemoreceptorilor arteriali. Expunerea acută la PO_2 scăzută stimulează chemoreceptorii arteriali, ceea ce conduce la creșterea ventilației alveolare la un nivel maxim de aproape 1,65 ori față de normal. Astfel, compensarea are loc într-un interval de câteva secunde la altitudini înalte și permite persoanei să ascensioneze cu câteva mii de metri mai sus decât ar fi posibil fără creșterea ventilației. În plus, dacă persoana

rămâne la o altitudine foarte mare timp de câteva zile, stimularea chemoreceptorilor induce creșterea suplimentară a ventilației de până la 5 ori față de nivelul normal.

Creșterea imediată a ventilației pulmonare atunci când se ascensionează la altitudini înalte determină eliminarea unor cantități mari de CO_2, urmată de scăderea PCO_2 și creșterea pH-ului lichidelor corpului. Aceste modificări *inhibă* centrul respirator din trunchiul cerebral și în acest fel *se opun efectului PO_2 scăzut de stimulare a respirației pe calea chemoreceptorilor arteriali periferici din glomusurile carotidiene și aortice.* Dar în timpul următoarelor 2 până la 5 zile această inhibiție se reduce, ceea ce permite centrului respirator să răspundă intens la impulsurile provenite de la chemoreceptorii periferici stimulați de hipoxie, iar ventilația crește de aproape 5 ori față de normal.

Se presupune că atenuarea inhibiției este cauzată în principal de o scădere a concentrației ionilor bicarbonat atât în lichidul cefalorahidian cât și în țesuturile cerebrale. Această scădere determină scăderea pH-ului lichidelor care înconjoară neuronii chemosenzitivi din centrul respirator și implicit creșterea activității stimulatorii a centrului respirator.

Un mecanism important al scăderii treptate a concentrației bicarbonatului este compensarea de către rinichi a alcalozei respiratorii așa cum s-a discutat în Capitolul 31. Rinichii răspund la scăderea PCO_2 prin reducerea secreției ionilor de hidrogen și creșterea excreției ionilor bicarbonat. Această compensare metabolică a alcalozei respiratorii reduce progresiv concentrația plasmatică și în lichidul cefalorahidian a ionilor bicarbonat către valoarea normală, restabilește nivelul normal al pH-ului și anulează parțial efectul inhibitor asupra respirației al concentrației scăzute a ionilor de hidrogen. În acest fel, centrii respiratori devin mult mai responsivi la impulsurile provenite de la chemoreceptorii periferici stimulați de hipoxie după ce alcaloza este compensată la nivel renal.

Creșterea numărului de eritrocite și a concentrației de hemoglobină în timpul aclimatizării. După cum s-a discutat în Capitolul 33, hipoxia este stimulul principal care determină creșterea producției de eritrocite sangvine. În mod normal, când o persoană este expusă la o concentrație scăzută de O_2 timp de mai multe săptămâni, hematocritul crește lent de la o valoare normală de 40-45 la o valoare medie de aproximativ 60, cu o creștere medie a concentrației totale de hemoglobină în sânge de la valoarea normală de 15 g/dl până la aproximativ 20 g/dl.

În plus, volumul de sânge crește de asemenea, adesea cu 20-30%, iar această creștere înmulțită cu concentrația crescută a hemoglobinei sangvine conduce la o creștere a hemoglobinei totale în organism cu 50% sau mai mult.

Creșterea capacității de difuziune după aclimatizare. Capacitatea normală de difuziune a O_2 prin membrana pulmonară este de aproximativ 21 ml/mmHg/min, iar această capacitate de difuziune poate crește de până la 3 ori în timpul efortului fizic. O creștere similară a capacității de difuziune are loc la altitudine înaltă.

Această creștere rezultă parțial din creșterea volumului de sânge din capilarele pulmonare, care dilată capilarele și mărește suprafața prin care O_2 poate difuza în sânge. Creșterea capacității de difuziune este cauzată și de creșterea volumului de aer pulmonar, care mărește suprafața de schimb alveolo-capilară. Parțial, creșterea capacității de difuziune este produsă și de creșterea presiunii arteriale pulmonare, care provoacă pătrunderea forțată a sângelui într-un număr mai mare de capilare pulmonare decât în mod normal – în special în ariile pulmonare superioare care sunt slab perfuzate în condiții normale.

Modificările din sistemul circulator periferic în timpul aclimatizării – creșterea numărului capilarelor tisulare. Debitul cardiac crește adesea cu până la 30% imediat după ascensiunea la altitudini înalte, dar ulterior scade către valoarea normală *după o perioadă de câteva săptămâni pe măsură ce hematocritul sangvin crește,* astfel încât cantitatea de O_2 transportată la țesuturile periferice ale corpului rămâne apropiată de normal.

O altă adaptare circulatorie constă în *dezvoltarea unui număr crescut de capilare în circulația sistemică* în țesuturile nonpulmonare, fenomen denumit *proces de neoformație a capilarelor tisulare* (sau *angiogeneză*). Angiogeneza este întâlnită în special la animalele care se nasc și cresc la altitudini înalte, fiind prezentă într-o măsură mai redusă la animalele care sunt expuse la mari altitudini la vârstă adultă.

În țesuturile active expuse la hipoxie cronică, procesul de angiogeneză este deosebit de marcat. De exemplu, densitatea capilarelor în mușchiul ventricular drept crește accentuat datorită efectelor combinate ale hipoxiei și ale încărcării excesive a ventriculului drept, determinate de hipertensiunea pulmonară la altitudini mari.

Aclimatizarea celulară. La animalele care trăiesc la altitudini cuprinse între 4000 și 5000 m, mitocondriile celulare și enzimele oxidative celulare sunt în număr ușor mai mare decât la cele care trăiesc la nivelul mării. De aceea se presupune că celulele tisulare la ființele umane aclimatizate la altitudini mari utilizează de asemenea mai eficient O_2 comparativ cu persoanele care trăiesc la nivelul mării.

FACTORII INDUȘI DE HIPOXIE – UN "SWITCH MAJOR" PENTRU RĂSPUNSUL CORPULUI LA HIPOXIE

Factorii induși de către hipoxie (FIH) sunt factori de transcripție ai ADN-ului ce răspund la o cantitate scăzută de oxigen prin activarea unor gene ce codifică proteine necesare transportului adecvat al oxigenului la țesuturi și metabolismului energetic. HIF sunt regăsiți la toate speciile care respiră oxigen, de la viermi primitivi la ființe umane. Unele gene controlate de FIH, în special de FIH-1, includ:

- Gene asociate cu factorul endotelial de creștere vasculară, care stimulează angiogeneza
- Gene pentru eritropoietină, care stimulează producția de globule roșii

- Gene mitocondriale implicate în utilizarea energiei
- Gene ale enzimelor glicolitice implicate în metabolismul anaerob
- Gene care cresc disponibilitatea oxidului nitric, ce produce vasodilatație pulmonară

În prezența unei cantități adecvate de oxigen, subunitățile FIH necesare activării variatelor gene suferă procesul de down-regulation și sunt inactivate de hidroxilaze FIH specifice. În cazul hipoxiei, hidroxilazele FIH sunt inactive, permițând formarea unui complex FIH de transcripție activ. Prin urmare, FIH servesc drept "switch major" ce permite răspunsul adecvat al corpului la hipoxie.

ACLIMATIZAREA NATURALĂ LA NATIVII CARE TRĂIESC LA ALTITUDINI MARI

Mulți locuitori nativi din Anzi și Himalaya trăiesc la altitudini de peste 4000 m. Există chiar un grup populațional din Anzii Peruvieni care trăiește la altitudini de 5400 m și lucrează în mină la o altitudine de 5800 m. Mulți dintre acești nativi sunt născuți la aceste altitudini, unde își petrec întreaga viață. Aclimatizarea este net superioară sub toate aspectele la acești nativi comparativ cu cele mai bine aclimatizate persoane de la altitudini joase, chiar dacă acestea au trăit 10 ani sau mai mult la altitudini mari. Aclimatizarea nativilor începe încă din copilărie. Mărimea toracelui este în mod special crescută, în timp ce dimensiunea corpului este oarecum scăzută, astfel încât raportul dintre capacitatea ventilatorie și masa corporală este crescut. În plus, cordul nativilor, care de la naștere pompează un volum mai mare de sânge, are dimensiuni considerabil mai mari comparativ cu cordul celor de la altitudini joase.

La acești nativi, transportul sangvin al O_2 la țesuturi este de asemenea facilitat. De exemplu, **Figura 44-2** prezintă curbele de disociație O_2-hemoglobină pentru nativii care locuiesc la nivelul mării și pentru cei care trăiesc la altitudini de 5000 m. Se observă că PO_2 arterial la nativii de la altitudini înalte este de numai 40 mmHg, dar datorită cantității mari de hemoglobină, cantitatea de O_2 în sângele lor arterial este mai mare decât la persoanele care trăiesc la altitudini joase. De asemenea, trebuie remarcat că PO_2 în sângele venos la nativii de la altitudini înalte este cu numai 15 mmHg mai mică decât la nativii de la altitudini joase, în pofida PO_2 arterial foarte scăzut, ceea ce indică faptul că transportul O_2 la țesuturi este deosebit de eficient la locuitorii de la altitudini mari aclimatizați natural.

REDUCEREA CAPACITĂȚII DE MUNCĂ LA ALTITUDINI ÎNALTE ȘI EFECTUL POZITIV AL ACLIMATIZĂRII

Pe lângă depresie mentală, hipoxia provoacă și scăderea marcată a capacității întregii musculaturi (atât musculatura scheletică, cât și cea cardiacă). În general, capacitatea de efort scade direct proporțional cu reducerea ratei maxime a captării O_2 de către organism.

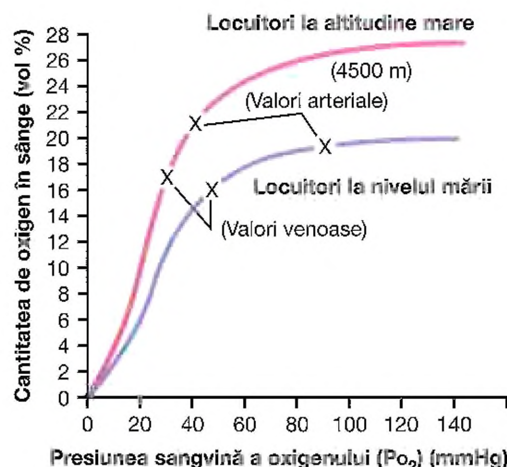


Figura 44-2. Curbele de disociere oxigen-hemoglobină în cazul locuitorilor la altitudini înalte (*curba roșie*) și a celor de la nivelul mării (*curba albastră*), care arată nivelurile PO_2 arterial și respectiv venos și conținutul în oxigen din mediul înconjurător. (Date preluate din *Oxygen-dissociation curves for bloods of high-altitude and sea-level residents. PAHO Scientific Publication No. 140, Life at Hight Altitudes, 1966.*)

Pentru a ilustra importanța aclimatizării asupra creșterii capacității de efort, se ia în considerare următorul exemplu: capacitatea de efort ca procent din valoarea normală pentru persoanele neaclimatizate și, respectiv, aclimatizate la o altitudine de 5000 m este după cum urmează:

	Capacitatea de efort (% din normal)
Neaclimatizate	50
Aclimatizate de 2 luni	68
Nativi care trăiesc la 4000 m dar lucrează la 5000 m	87

Chiar la altitudini înalte, nativii aclimatizați natural pot avea un randament zilnic aproape egal cu cel al locuitorilor de la altitudini joase, dar locuitorii de la nivelul mării nu pot atinge aceste performanțe nici în condițiile unei bune aclimatizări.

RĂUL ACUT DE ALTITUDINE ȘI EDEMUL PULMONAR LA ALTITUDINE ÎNALTĂ

Un mic procent din persoanele care ascensionează rapid la altitudini înalte poate dezvolta o stare acută de rău urmată de deces în absența administrării O_2 sau a transportului la altitudini mai joase. Starea de rău devine manifestă într-un interval cuprins între câteva ore și aproape 2 zile de la debutul ascensiunii. Cel mai frecvent se manifestă prin două evenimente:

1. *Edem cerebral acut.* Se presupune că acesta este provocat de vasodilatația locală a vaselor sangvine cerebrale, ca rezultat al hipoxiei. Dilatarea arteriolelor crește fluxul sangvin în capilare și implicit crește presiunea capilară, care la rândul ei determină extravazarea lichidului în țesuturile cerebrale. Edemul cerebral poate conduce la

dezorientare severă și alte efecte corelate cu disfuncția cerebrală.

2. *Edem pulmonar acut.* Cauza producerii este încă necunoscută, dar a fost sugerată următoarea ipoteză: hipoxia severă determină constricția intensă a arteriolelor pulmonare, însă gradul vasoconstricției este mai mare în unele segmente pulmonare decât în altele, astfel încât un procent tot mai mare din fluxul sangvin pulmonar este forțat să parcurgă un număr tot mai redus de vase pulmonare neafectate de vasoconstricție. În consecință, presiunea capilară în aceste arii pulmonare crește semnificativ și se instalează un edem local. Extinderea progresivă a procesului la tot mai multe arii pulmonare conduce la diseminarea edemului pulmonar și la disfuncții pulmonare severe care pot fi letale. De obicei, administrarea de O_2 are ca efect reversibilitatea procesului în decurs de câteva ore.

RĂUL CRONIC DE ALTITUDINE

Ocazional, persoanele care rămân la altitudine înaltă timp îndelungat dezvoltă *rău cronic de altitudine*, caracterizat prin următoarele efecte: (1) creșterea masivă a numărului de hematii și a hematocritului, (2) creșterea presiunii arteriale pulmonare depășește creșterea normală care apare în cursul aclimatizării, (3) hipertrofia inimii drepte, (4) scăderea presiunii arteriale periferice, (5) apariția insuficienței cardiace congestive și (6) instalarea decesului în cazul în care persoana nu este transportată la o altitudine mai joasă.

Există trei cauze probabile ale acestei secvențe de evenimente: în primul rând, numărul de eritrocite sangvine devine atât de mare încât vâscozitatea sângelui crește de câteva ori; creșterea vâscozității produce *scăderea* fluxului sangvin tisular și implicit reducerea furnizării O_2 către țesuturi. În al doilea rând se produce vasoconstricția arteriolelor pulmonare ca urmare a hipoxiei pulmonare. Aceasta este consecința efectului vasoconstrictor hipoxic care intervine în mod obișnuit pentru a devia fluxul sangvin dinspre alveolele hipooxigenate către cele cu oxigenare înaltă, după cum este explicat în Capitolul 39. Însă deoarece în acest caz *toate* alveolele sunt hipooxigenate, vasoconstricția se manifestă la nivelul tuturor arteriolelor, iar presiunea arterială pulmonară crește excesiv, fiind urmată de instalarea insuficienței cardiace drepte. În al treilea rând, spasmul arteriolelor alveolare deviază o mare parte a fluxului sangvin la nivelul vaselor pulmonare non-alveolare, ceea ce creează un șunt pulmonar care agravează tulburarea. Transportul acestor persoane la altitudini joase este decisiv în procesul de recuperare, care poate avea o durată cuprinsă între câteva zile și câteva săptămâni.

EFECTELE FORȚELOR DE ACCELERAȚIE ASUPRA ORGANISMULUI ÎN FIZIOLOGIA AVIAȚIEI ȘI SPAȚIALĂ

Datorită schimbărilor rapide ale vitezei și direcției de deplasare a avioanelor sau navetelor spațiale, în timpul zborului organismul este afectat de câteva tipuri de forțe de accelerație. La decolare acționează accelerația liniară simplă, la aterizare apare decelerarea, iar la schimbarea direcției de zbor acționează accelerația centrifugă.

FORȚELE DE ACCELERAȚIE CENTRIFUGĂ

Atunci când un avion își modifică direcția de zbor (prin viraj), forța de accelerație centrifugă este determinată prin următoarea formulă:

$$f = \frac{mv^2}{r}$$

unde f este forța de accelerație centrifugă, m este masa obiectului, v este viteza de mișcare și r este raza de curbură a virajului. Din această formulă este evident că pe măsură ce viteza crește, *forța de accelerație centrifugă crește proporțional cu pătratul vitezei*. De asemenea reiese că forța de accelerație centrifugă *este direct proporțională cu unghiul ascuțit al virajului (cu cât raza este mai mică)*.

Măsurarea forței de accelerație – "G". Presiunea pe care o exercită un pilot asupra scaunului este consecința forței de atracție gravitațională și are valoarea egală cu greutatea aviatorului. În mod convențional, intensitatea acestei forțe este de +1G deoarece este egală cu atracția gravitațională. Dacă forța exercitată de pilot asupra scaunului devine de cinci ori mai mare decât greutatea sa normală în timpul ascensiunii bruște a avionului (efectuată după un picaj), forța care acționează asupra scaunului este de +5G.

Dacă avionul efectuează un viraj astfel încât poziția persoanei este menținută de către centura de siguranță, asupra corpului acționează o forță G *negativă*; dacă forța cu care persoana este menținută în scaun de către centura de siguranță este egală cu greutatea corpului său, forța negativă este de -1G.

EFECTELE FORȚEI DE ACCELERAȚIE CENTRIFUGE ASUPRA ORGANISMULUI (G POZITIV)

Efectele asupra sistemului circulator. Cel mai important efect al accelerației centrifuge se manifestă asupra sistemului circulator, deoarece sângele este mobil și poate fi translocat de către forțele centrifuge.

Când asupra unui pilot acționează o forță *G pozitivă*, sângele este deplasat în sens centrifug către partea inferioară a corpului. Astfel, dacă forța de accelerație centrifugă este de +5G și persoana este imobilizată în poziție ortostatică, presiunea în venele membrelor inferioare devine foarte mare (de aproximativ 450 mmHg). În poziția șezândă valoarea presiunii ajunge la aproximativ 300 mmHg. Pe măsură ce presiunea în vasele sangvine din jumătatea inferioară a corpului crește, aceste vase se dilată pasiv, astfel încât o parte importantă a sângelui din jumătatea superioară a corpului este translocată în vasele jumătății inferioare. Deoarece funcția de pompă a inimii este dependentă de întoarcerea sângelui la cord, este evident faptul că, pe măsură ce cantitatea de sânge

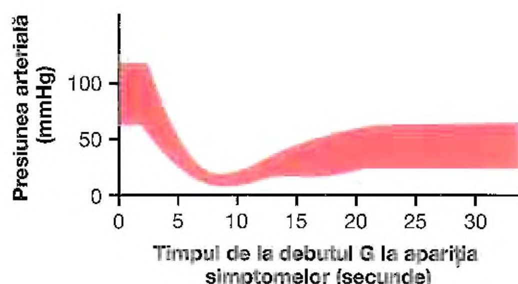


Figura 44-3. Modificările presiunii arteriale sistolice (*partea superioară a curbei*) și ale presiunii arteriale diastolice (*partea inferioară a curbei*) după expunerea bruscă și continuă a unei persoane în poziție șezândă la o forță de accelerație de 3.3 G. (*Date preluate din Martin EE, Henry JP. Effects of time and temperature upon tolerance to positive acceleration. J Aviation Med 22:382, 1951*).

care stagnează în partea inferioară a corpului crește, cantitatea disponibilă pentru a asigura debitul cardiac scade.

Figura 44-3 ilustrează modificările presiunilor arteriale sistolice și diastolice (partea superioară și respectiv inferioară a curbei) la nivelul jumătății superioare a corpului atunci când o forță de accelerație centrifugă de +3,3G este aplicată brusc unei persoane aflate în poziție șezândă. Se observă că ambele presiuni scad sub 22 mmHg în primele câteva secunde după ce începe accelerarea, dar ulterior, într-un interval de 10-15 secunde, presiunea sistolică ajunge la aproximativ 55 mmHg iar presiunea diastolică la 20 mmHg. Această modificare secundară este produsă în principal de activarea reflexelor baroreceptoare.

Forțele de accelerație care depășesc 4-6G provoacă într-un interval de câteva secunde pierderea temporară a vederii, urmată la scurt timp de instalarea stării de inconștiență. Persistența acestui grad înalt de accelerare conduce la deces.

Efecte asupra vertebrelor. Forțele de accelerație extrem de mari pot produce fracturi ale vertebrelor, chiar dacă acționează numai pentru o fracțiune de secundă. Valoarea forței de accelerație pozitivă pe care o persoană obișnuită o poate suporta în poziție șezândă fără a se produce fracturi ale vertebrelor este de aproximativ 20G.

G negativ. Efectele aplicării unei forțe G negative asupra organismului sunt mai puțin dramatice în faza acută decât efectele unei forțe G pozitive, însă pe termen lung au consecințe mai grave. Forțele de accelerație negative de -4G sau -5G exercitate asupra unui pilot atunci când avionul efectuează viraje nu produc leziuni permanente, deși determină hiperemie pasageră intensă la nivelul extremității cefalice. Ocazional pot apărea tulburări psihotice cu durată de 15-20 de minute ca rezultat al edemului cerebral.

Ocazional, forțele G negative pot fi atât de mari (de exemplu -20G) iar deplasarea centrifugă a sângelui la nivelul craniului este atât de mare, încât presiunea în circulația cerebrală poate atinge valori de până la 300-400 mmHg și uneori determină rupturi ale vaselor mici pericraniene și intracerebrale. Însă, vasele din interiorul craniului prezintă o tendință mai mică de ruptură din următoarele motive: lichidul cefalorahidian se deplasează în direcție centrifugă către craniu în același timp în care sângele este împins centrifug spre vasele intracraniene, iar presiunea foarte mare a lichidului cefalorahidian acționează asemeni unui tampon la nivelul suprafeței externe a creierului pentru a preveni ruptura vasculară intracerebrală.

Deoarece globii oculari nu sunt protejați de către craniu, la nivelul lor se produce hiperemie intensă în cursul expunerii la o forță G negativă puternică. Această hiperemie provoacă cecitate temporară "red out".

Protecția organismului împotriva forțelor centrifuge de accelerație. Pentru a proteja piloții împotriva colapsului circulator care ar putea apărea în cazul expunerii la o forță G pozitivă, au fost concepute proceduri și dispozitive speciale. În primul rând, contracția intensă a musculaturii abdominale și aplecarea către anterior a pilotului pentru a comprima abdomenul poate preveni parțial staza sangvină în vasele mari ale abdomenului, iar în acest fel este întârziată instalarea stării de inconștiență. De asemenea, au fost proiectate costume speciale "anti G" pentru a preveni staza sangvină în abdomenul inferior și membrele inferioare. Unul dintre aceste costume speciale se caracterizează prin aplicarea unei presiuni pozitive la nivelul membrelor inferioare și a abdomenului prin distensia unor saci de compresie pe măsură ce forța G crește. Teoretic, un pilot scufundat într-un rezervor sau un costum cu apă este supus unui efect mai mic al forțelor G asupra circulației, deoarece presiunile dezvoltate în apă și care se exercită asupra exteriorului corpului în timpul accelerației centrifuge contracarează forțele care acționează în corp. Cu toate acestea, prezența aerului în plămâni permite deplasarea față de poziția normală a inimii, plămânilor și diafragmului în pofida scufundării în apă. Astfel, chiar dacă ar fi fost folosită această procedură, limita de siguranță ar fi mai mică de 10 G.

EFECTELE FORȚELOR DE ACCELERAȚIE LINIARĂ ASUPRA CORPULUI

Forțele de accelerație în timpul călătoriei în spațiu. Spre deosebire de un avion, o navetă spațială nu poate efectua întoarceri rapide: din acest motiv, accelerația centrifugă are importanță minoră cu excepția situațiilor în care naveta intră în mișcare de rotație anormală. Însă, accelerația la decolare și decelerarea la aterizare sunt extrem de mari, ambele forțe fiind tipuri de *accelerație liniară*, una pozitivă, iar cealaltă negativă.

Figura 44-4 prezintă un profil aproximativ al accelerării în timpul decolării unei navete spațiale cu trei unități de propulsie. Se observă faptul că în timpul acțiunii primei unități de propulsie se produce o forță de accelerație de până la 9G, iar în cazul celei de-a doua unități de propulsie forța de accelerație produsă este de până la 8G. În ortostatism corpul uman nu poate suporta această valoare mare a forței de accelerație, dar în poziție semideclivă *perpendicular pe axa de accelerare* această forță poate fi suportată cu ușurință, în pofida faptului că forțele de accelerație durează câteva minute. Din acest motiv, scaunul astronauților este în poziție declivă.

În timpul decelerării, atunci când naveta spațială reintră în atmosferă, pot surveni de asemenea probleme. În cazul unei

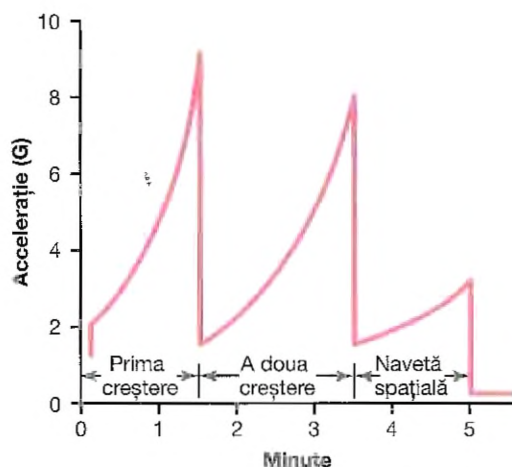


Figura 44-4. Forțele de accelerație exercitate în timpul decolării unei nave spațiale.

persoane care călătorește cu viteza Mach 1 (viteza sunetului și a avioanelor rapide), decelerarea se poate produce în siguranță pe o distanță de aproape 0,20 km, în timp ce în cazul unei persoane care călătorește cu o viteză de Mach 100 (o viteză posibilă în călătoriile spațiale interplanetare), decelerarea în siguranță ar necesita o distanță de aproape 16.000 km. Această diferență se explică prin faptul că energia totală care trebuie disipată în timpul decelerării este proporțională cu *pătratul* vitezei, factor care crește distanța necesară pentru decelerare între Mach 1 și Mach 100 de aproape 10.000 de ori. În plus, gradul de decelerare care poate fi suportat de ființa umană scade odată cu creșterea perioadei de decelerare. În concluzie, decelerarea de la viteze mari trebuie realizată mult mai lent decât în cazul vitezelor reduse.

Forțe de decelerare asociate salturilor cu parașuta. Atunci când un parașutist sare din avion, viteza sa de cădere este inițial 0 metri pe secundă. Însă, din cauza forței de accelerație gravitațională, în decurs de 1 secundă viteza de cădere devine 9,8 m pe secundă (dacă nu există nicio rezistență din partea aerului); în 2 secunde viteza devine 19,6 m/sec și așa mai departe. Pe măsură ce viteza crește, rezistența aerului care tinde să încetinească căderea lui se amplifică de asemenea. În cele din urmă, forța de decelerare a rezistenței aerului echilibrează forța de accelerație gravitațională, astfel încât după o cădere cu o durată de aproximativ 12 secunde, parașutistul ajunge la o "viteză finală" de cădere de 175 până la 190 km/oră (54 metri pe secundă). Dacă parașutistul a atins deja viteza finală înaintea deschiderii parașutei, asupra pânzei parașutei poate fi exercitată o "sarcină de șoc de deschidere" de până la 544 kg.

Parașutele cu dimensiuni obișnuite încetinesc căderea parașutistului la aproape 1/9 din viteza finală. Cu alte cuvinte, viteza de aterizare este de aproape 6 metri pe secundă, iar forța de impact cu pământul este de 1/81 din forța de impact în absența parașutei. Chiar și în aceste condiții, forța de impact este suficient de mare pentru a provoca leziuni severe dacă parașutistul nu are un antrenament corespunzător. De fapt, forța de impact cu pământul este aproape aceeași cu cea produsă în cazul unei sărituri fără parașută de la o înălțime de 1,8 metri. În absența unei instruiri adecvate, parașutistul ar avea tendința de a atinge pământul cu membrele inferioare în extensie, ceea ce ar produce forțe de decelerare extrem de mari la nivelul axului scheletic al corpului, care ar provoca fracturi ale pelvisului, vertebrelor sau membrelor inferioare. În consecință, un parașutist antrenat atinge pământul cu membrele inferioare în flexie dar cu mușchii în tensiune pentru a amortiza șocul aterizării.

"CLIMATUL ARTIFICIAL" ÎNTR-O NAVETĂ ETANȘĂ

Deoarece în spațiu nu există atmosferă, în interiorul navetei spațiale trebuie create o atmosferă artificială și un climat artificial. Concentrația O_2 trebuie să fie suficient de mare, iar concentrația CO_2 suficient de joasă pentru a preveni sufocarea. În primele misiuni spațiale a fost folosită o capsulă atmosferică care conținea O_2 pur la o presiune de 260 mmHg, dar în navetele spațiale moderne sunt folosite gaze în concentrații aproximativ egale cu cele din aerul normal, cu azot în concentrație de patru ori mai mare decât O_2 și o presiune totală de 760 mmHg. Prezența azotului în amestecul de gaze are rolul de a diminua semnificativ riscul de incendiu și explozie. De asemenea, azotul protejează împotriva dezvoltării unor zone locale de atelectazie pulmonară care apar frecvent atunci când este respirat O_2 pur, deoarece O_2 este absorbit rapid când la nivelul bronhiilor mici există obstrucție temporară prin dopuri de mucus.

În cazul călătoriilor în spațiu cu durată mai mare de câteva luni, transportul unor provizii adecvate de O_2 nu este practic. Din acest motiv au fost propuse tehnici de reciclare pentru utilizarea repetată a O_2. Unele procese de reciclare se bazează pe proceduri pur fizice, precum electroliza apei pentru eliberarea O_2. Altele se bazează pe metode biologice, precum folosirea algelor cu conținut mare de clorofilă pentru a elibera O_2 din CO_2 prin procesul de fotosinteză. Deocamdată nu a fost pus la punct un sistem de reciclare satisfăcător.

STAREA DE IMPONDERABILITATE ÎN SPAȚIU

O persoană aflată într-un satelit situat pe orbita Pământului sau într-o navetă spațială nepropulsată se află în stare de *imponderabilitate*, adică o stare de forță G aproape zero, care este denumită uneori *microgravitație*. Aceasta înseamnă că persoana plutește în incinta navei spațiale, fără a fi atrasă către niciunul dintre pereții acesteia. Cauza acestui fenomen nu este incapacitatea gravitației de a atrage corpul uman, căci gravitația exercitată de oricare corp ceresc din apropiere este activă. Însă, gravitația acționează simultan atât asupra navetei cât și a corpului uman, astfel încât ambele sunt atrase în aceeași direcție cu aceeași forță de accelerație. Din acest motiv astronautul nu este atras către niciunul din pereții navetei.

Tulburările fiziologice cauzate de imponderabilitate (microgravitație). Tulburările fiziologice cauzate de

imponderabilitate nu sunt foarte semnificative, atât timp cât perioada de imponderabilitate nu are durată prea mare. Cele mai multe tulburări care apar sunt asociate cu trei efecte ale imponderabilității: (1) răul de mișcare manifestat în primele câteva zile de călătorie, (2) translocarea fluidelor în interiorul corpului ca urmare a incapacității gravitației de a produce presiuni hidrostatice normale și (3) diminuarea activității fizice deoarece forța contracției musculare necesară opunerii forței gravitaționale nu mai este necesară.

Pe parcursul primelor 2-5 zile de călătorie, aproape 50% dintre astronauți prezintă rău de mișcare manifestat prin greață și uneori vărsături. Răul de mișcare este probabil cauzat de semnalele atipice de mișcare care ajung la centrii echilibrului din creier și în același timp de lipsa semnalelor gravitaționale.

La astronauții care au petrecut o perioadă îndelungată de timp în spațiu au fost observate următoarele efecte: (1) scăderea volumului sangvin, (2) scăderea masei eritrocitare, (3) scăderea forței musculare și a capacității de muncă, (4) scăderea debitului cardiac maxim, (5) demineralizare osoasă (pierdere de calciu și fosfați), precum și diminuarea masei osoase. Cele mai multe din aceste efecte apar și la persoanele care mențin repausul la pat perioade lungi de timp. Din acest motiv, astronauții efectuează programe regulate de exerciții fizice în timpul misiunilor spațiale prelungite.

În cazul primelor expediții spațiale experimentale, în care programul de exerciții a fost mai puțin riguros, astronauții au manifestat o scădere severă a capacității de muncă în primele câteva zile după întoarcerea pe Pământ. De asemenea, în prima zi după întoarcerea la gravitație, astronauții au prezentat tendință la lipotimie (care într-o anumită măsură se manifestă și în cazul expedițiilor actuale) în momentul trecerii din clinostatism în ortostatism, din cauza volumului sangvin scăzut și a atenuării răspunsurilor mecanismelor de control al presiunii arteriale.

"Decondiționarea" cardiovasculară, musculară și a oaselor în timpul expunerii prelungite la imponderabilitate. În timpul zborurilor spațiale foarte lungi și a expunerii prelungite la microgravitație se produc efecte progresive de "decondiționare" la nivelul sistemului cardiovascular, al mușchilor scheletici și al oaselor, în pofida exercițiilor fizice riguroase efectuate în timpul zborului. Studiile efectuate la astronauți aflați în zboruri spațiale cu durata de câteva luni au arătat că aceștia pot pierde în fiecare lună până la 1% din masa osoasă chiar dacă efectuează exerciții fizice susținute. În timpul expunerii prelungite la microgravitație se produce de asemenea atrofia substanțială a musculaturii cardiace și scheletice.

Unul dintre efectele cele mai severe este "decondiționarea" cardiovasculară care include scăderea capacității de muncă, reducerea volumului sangvin, afectarea reflexelor baroreceptoare și scăderea toleranței la ortostatism. Aceste modificări limitează capacitatea astronauților de a menține poziția ortostatică sau de a îndeplini activități zilnice uzuale după întoarcerea pe Pământ. Astronauții care se întorc din zboruri spațiale cu durată de 4-6 luni prezintă risc crescut de fracturi osoase și pot necesita câteva săptămâni pentru a reveni la condiția normală cardiovasculară, musculară și osoasă anterioară zborului. Având în vedere că zborurile spațiale devin tot mai lungi datorită pregătirii pentru o posibilă explorare a altor planete precum Marte, efectele microgravitației prelungite pot constitui o amenințare severă pentru astronauți după aterizare, în special în eventualitatea unei aterizări forțate. Ca urmare, cercetările efectuate au fost orientate către conceperea unor măsuri speciale, în afara exercițiului fizic, care pot preveni sau atenua eficient aceste modificări. Una dintre aceste măsuri speciale care a fost testată este aplicarea unei "gravitații artificiale" intermitente provocată de perioade scurte (de exemplu 1 oră zilnic) de accelerare centrifugă a astronauților în timp ce aceștia stau în dispozitive centrifuge speciale cu brațe scurte, care creează forțe de 2 până la 3G.

Bibliografie

Basnyat B, Murdoch DR: High-altitude illness. Lancet 361:1967, 2003.

Brocato J, Chervona Y, Costa M: Molecular responses to hypoxia-inducible factor 1α and beyond. Mol Pharmacol 85:651, 2014.

Hackett PH, Roach RC: High-altitude illness. N Engl J Med 345:107, 2001.

Hargens AR, Richardson S: Cardiovascular adaptations, fluid shifts, and countermeasures related to space flight. Respir Physiol Neurobiol 169(suppl 1):S30, 2009.

Imray C, Wright A, Subudhi A, Roach R: Acute mountain sickness: pathophysiology, prevention, and treatment. Prog Cardiovasc Dis 52:467, 2010.

Naeije R, Dedobbeleer C: Pulmonary hypertension and the right ventricle in hypoxia. Exp Physiol 98:1247, 2013.

Penaloza D, Arias-Stella J: The heart and pulmonary circulation at high altitudes: healthy highlanders and chronic mountain sickness. Circulation 115:1132, 2007.

Prabhakar NR, Semenza GL: Adaptive and maladaptive cardiorespiratory responses to continuous and intermittent hypoxia mediated by hypoxia-inducible factors 1 and 2. Physiol Rev 92:967, 2012.

San T, Polat S, Cingi C, et al: Effects of high altitude on sleep and respiratory system and theirs adaptations. Scientific World Journal 2013:241569, 2013.

Semenza GL: HIF-1 mediates metabolic responses to intratumoral hypoxia and oncogenic mutations. J Clin Invest 123:3664, 2013.

Sibonga JD: Spaceflight-induced bone loss: is there an osteoporosis risk? Curr Osteoporos Rep 11:92, 2013.

Smith SM, Heer M: Calcium and bone metabolism during space flight. Nutrition 18:849, 2002.

Taylor CT, McElwain JC: Ancient atmospheres and the evolution of oxygen sensing via the hypoxia-inducible factor in metazoans. Physiology (Bethesda) 25:272, 2010.

West JB: Man in space. News Physiol Sci 1:198, 1986.

West JB: High-altitude medicine. Am J Respir Crit Care Med 186:1229, 2012.

Fiziologia scufundărilor la adâncime și alte afecțiuni hiperbarice

Atunci când ființa umană se scufundă în adâncul mării, presiunea exercitată de mediul înconjurător crește extrem de mult. Pentru a împiedica producerea colapsului pulmonar, aerul trebuie furnizat la o presiune foarte înaltă pentru a menține plămânii expansionați. În consecință, sângele din circulația pulmonară este expus la o presiune extrem de mare a gazelor alveolare, situație cunoscută sub denumirea de *hiperbarism*. Dincolo de anumite limite, aceste presiuni înalte pot provoca tulburări majore în fiziologia organismului și pot avea consecințe letale.

Relația dintre presiune și adâncimea mării. O coloană de apă de mare cu adâncimea de 10 m exercită la baza sa aceeași presiune ca și presiunea atmosferică de deasupra mării. Ca urmare, o persoană aflată la 10 m sub nivelul mării este expusă la o presiune de 2 atmosfere, din care 1 atmosferă este determinată de greutatea aerului de deasupra apei și 1 atmosferă de greutatea propriu-zisă a apei. La 20 m sub nivelul mării presiunea este de 3 atmosfere și așa mai departe, conform tabelului din **Figura 45-1**.

Efectul adâncimii mării asupra volumului gazelor – legea lui Boyle. Un alt efect important al adâncimii este compresia gazelor la volume din ce în ce mai mici. Ilustrația din **Figura 45-1** prezintă un vas în formă de clopot la nivelul mării care conține 1 litru de aer. La 10 m sub nivelul mării, unde presiunea este de 2 atmosfere, volumul a fost comprimat la jumătate de litru, iar la 70 m (8 atmosfere) volumul a fost comprimat la o optime de litru. În concluzie, volumul până la care este comprimată o cantitate dată de gaz este invers proporțional cu presiunea. Acestea este un principiu fizic cunoscut sub denumirea de *legea lui Boyle* și este extrem de important în fiziologia scufundării, deoarece presiunea crescută poate determina colapsul cavităților cu aer din organismul scufundătorului, în special al plămânilor și adesea provoacă leziuni severe.

În acest capitol vor exista referiri repetate la *volumul real* față de *volumul la nivelul mării*. De exemplu, atunci când se vorbește despre un volum real de 1 litru la o adâncime de 90 m, acesta corespunde unui *volum* de aer de 10 litri la nivelul mării.

EFECTELE PRESIUNII PARȚIALE MARI A FIECĂRUI GAZ ASUPRA ORGANISMULUI

Gazele individuale la care este expus un scufundător atunci când respiră aer sunt *azotul*, O_2 și CO_2; fiecare dintre aceste gaze poate determina efecte fiziologice semnificative la presiuni înalte.

NARCOZA CU AZOT LA PRESIUNI ÎNALTE ALE AZOTULUI

Azotul reprezintă aproape patru cincimi din compoziția aerului. La presiunea de la nivelul mării, azotul nu are un efect semnificativ asupra funcțiilor organismului, dar la presiuni înalte poate determina diferite grade de narcoză. Atunci când un scufundător rămâne în adâncul mării timp de o oră sau mai mult și respiră aer comprimat, adâncimea la care apar primele simptome de narcoză ușoară este de aproximativ 35 m. La acest nivel, scufundătorul începe să prezinte euforie și diminuarea atenției. La adâncimea de 45-60 m apare starea de somnolență. La adâncimea de 60-75 m se instalează starea de slăbiciune, iar scufundătorul nu mai poate îndeplini activitatea necesară. Dincolo de 75 m (8,5 atmosfere) scufundătorul manifestă incapacitate totală ca rezultat al narcozei cu azot, în cazul în care rămâne timp îndelungat la această adâncime.

Narcoza cu azot are caracteristici similare cu cele ale intoxicației cu alcool și din acest motiv este denumită adeseori "extazul adâncurilor". Se presupune că mecanismul efectului narcotic este același ca și în cazul majorității gazelor anestezice: azotul se dizolvă în substanțele lipidice din membranele neuronale și, datorită efectului său *fizic* de perturbare a conductanței ionice membranare, reduce excitabilitatea neuronală.

TOXICITATEA OXIGENULUI LA PRESIUNI ÎNALTE

Efectul valorilor crescute ale Po_2 asupra transportului oxigenului în sânge. Atunci când valoarea PO_2 în sânge crește peste 100 mmHg, cantitatea de O_2 dizolvată în sânge

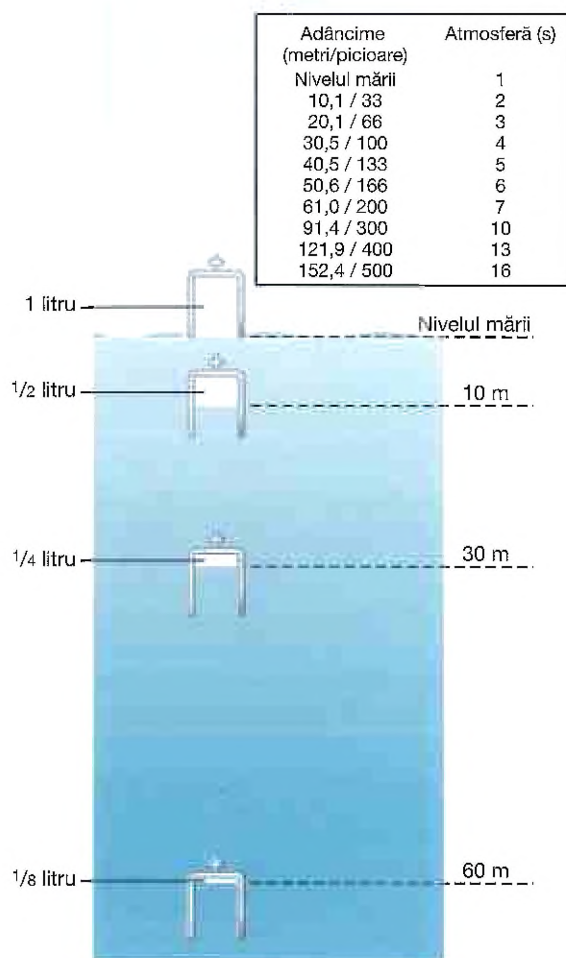


Figura 45-1. Efectul scufundării la adâncime asupra presiunii gazelor (*sus*) și asupra volumului gazelor (*jos*).

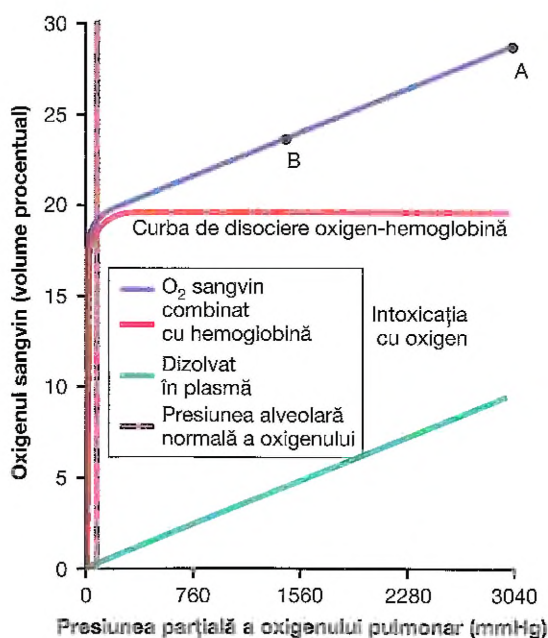


Figura 45-2. Cantitatea de O_2 dizolvată în sânge și în asociere cu hemoglobina la valori foarte mari ale PO_2.

crește considerabil. Această situație este prezentată în **Figura 45-2**, care ilustrează aceeași curbă de disociere O_2-hemoglobină ca și cea prezentată în Capitolul 41, dar în cazul de față valoarea PO_2 alveolar este extinsă la peste 3000 mmHg. Curba din partea inferioară a figurii ilustrează *volumul de O_2 dizolvat în sânge* la fiecare nivel al PO_2. Se observă că în intervalul normal al PO_2 alveolar (sub 120 mmHg), niciun procent din O_2 total nu este dizolvat în sânge, dar pe măsură ce presiunea O_2 crește la valori de câteva mii de milimetri de mercur, o mare parte din O_2 total este dizolvat în sânge, adițional la cantitatea care se leagă de hemoglobină.

Efectul creșterii Po_2 alveolar asupra Po_2 tisular. Se presupune că PO_2 la nivel pulmonar este de aproximativ 3000 mmHg (presiune de 4 atmosfere). Revenind la **Figura 45-2** se observă că această valoare reprezintă conținutul total de O_2 în fiecare 100 ml de sânge (29 volume %) situație ilustrată prin punctul A din figură – ceea ce înseamnă că 20 volume % este legat de hemoglobină și 9 volume % este dizolvat în sânge. Pe măsură ce acest sânge parcurge capilarele tisulare și țesuturile utilizează cantitatea normală de O_2 (5 ml pentru fiecare 100 ml de sânge), conținutul în O_2 la părăsirea capilarelor tisulare este de 24 volume % (punctul B din figură). În acest punct PO_2 este de aproximativ 1200 mmHg, ceea ce înseamnă că O_2 este furnizat țesuturilor la această presiune extrem de înaltă în locul valorii normale de 40 mmHg. Așadar, după ce PO_2 alveolar crește peste nivelul critic, mecanismul sistemului tampon hemoglobină-O_2 (discutat în Capitolul 41) nu mai este capabil de a menține PO_2 tisular în intervalul normal de siguranță cuprins între 20 și 60 mmHg.

Intoxicația acută cu oxigen. Atunci când presiunea alveolară a O_2 este foarte înaltă, valoarea extrem de mare a PO_2 tisular devine nocivă pentru țesuturile organismului. De exemplu, dacă O_2 este respirat la o presiune de 4 atmosfere (PO_2 – 3040 mmHg), acesta induce apariția *convulsiilor urmate de comă* în decurs de 30 până la 60 de minute. Convulsiile survin adesea în absența semnelor premonitorii și pot fi fatale scafandrilor scufundați la adâncime.

Alte simptome întâlnite în intoxicația acută cu O_2 includ greață, spasme musculare, amețeală, tulburări de vedere, iritabilitate și dezorientare. Activitatea fizică crește susceptibilitatea scufundătorului la toxicitatea O_2, iar simptomele apar mai rapid și sunt mai severe decât în cazul persoanelor aflate în repaus.

Oxidarea intracelulară excesivă ca factor determinant al toxicității oxigenului asupra sistemului nervos – "radicalii liberi oxidanți". O_2 molecular are capacitate redusă de oxidare a altor compuși chimici, motiv pentru care trebuie transformat inițial într-o formă "activă" de oxigen. Există câteva forme de oxigen activ denumite *radicali liberi de oxigen*. Unul dintre cei mai importanți este *radicalul liber superoxid* O_2^-, iar altul este *radicalul peroxid* sub formă de *peroxid de hidrogen*. Chiar și atunci când PO_2 tisular are valoare normală la nivelul de 40 mmHg, mici cantități de

radicali liberi se formează permanent din O_2 molecular dizolvat. Din fericire, țesuturile conțin numeroase enzime care îndepărtează rapid acești radicali liberi, printre care *peroxidaze, catalaze* și *superoxid dismutaze.* Așadar, atât timp cât mecanismul sistemului tampon hemoglobină-O_2 menține un nivel normal al PO_2 tisular, radicalii liberi oxidanți sunt îndepărtați suficient de rapid pentru a nu induce niciun efect semnificativ asupra țesuturilor.

Dincolo de o valoare critică a PO_2 alveolar (mai mare de 2 atmosfere) mecanismele sistemului tampon hemoglobină-O_2 devin ineficiente, iar PO_2 tisular poate crește până la câteva sute sau mii de milimetri de mercur. La aceste niveluri înalte, sistemele enzimatice nu mai pot prelucra cantitățile mari de radicali liberi oxidanți care pot exercita efecte distructive severe sau chiar letale asupra celulelor. Unul dintre efectele principale este oxidarea acizilor grași polinesaturați care sunt componente esențiale ale membranelor celulare. Un alt efect este oxidarea unor enzime celulare, ceea ce conduce la afectarea severă a sistemelor metabolice celulare. Țesutul nervos prezintă cea mai mare susceptibilitate la aceste efecte nocive datorită conținutului lipidic bogat. Ca urmare, majoritatea efectelor letale ale intoxicației acute cu O_2 sunt determinate de disfuncția cerebrală.

Intoxicația cronică cu oxigen determină disfuncții pulmonare. Expunerea pe termen nelimitat a unei persoane la o presiune a O_2 de numai 1 atmosferă nu determină apariția toxicității *acute* a oxigenului asupra sistemului nervos descrisă mai sus. Însă, după numai aproximativ 12 ore de expunere la o presiune a O_2 de 1 atmosferă se produce *congestia căilor respiratorii, edem pulmonar* și *atelectazie,* tulburări care sunt provocate de lezarea țesuturilor bronșiolare și alveolare. Aceste fenomene se produc la nivel pulmonar și nu în alte țesuturi deoarece spațiile aerice ale plămânilor sunt expuse în mod direct la presiunea înaltă a O_2, pe când O_2 furnizat altor țesuturi ale corpului are o valoare aproape normală a PO_2 datorită sistemului tampon hemoglobină-O_2.

TOXICITATEA DIOXIDULUI DE CARBON LA MARI ADÂNCIMI

Dacă echipamentul scafandrului este optim proiectat și funcționează corespunzător, scafandrul nu este afectat de toxicitatea CO_2 deoarece adâncimea propriu-zisă nu crește presiunea parțială a CO_2 în alveolele pulmonare. Aceasta se explică prin faptul că adâncimea nu crește rata producției CO_2 în organism și atât timp cât scafandrul continuă să respire un volum curent normal și expiră CO_2 pe măsura formării acestuia, presiunea alveolară a CO_2 va fi menținută la o valoare normală.

Însă în cazul anumitor tipuri de echipamente de scufundare, precum casca de scafandru și unele tipuri de aparate cu recircularea aerului respirat, CO_2 se poate acumula în aerul din spațiul mort al aparatului și poate fi respirat din nou de către scafandru. Până la o presiune alveolară a CO_2 (PCO_2) de aproximativ 80 mmHg (de două ori mai mare decât în alveolele normale), scafandrul tolerează de obicei această acumulare prin creșterea volumului respirator pe minut de maxim 8-11 ori pentru a compensa creșterea CO_2. Dincolo de valoarea de 80 mmHg a PCO_2 alveolar, se produce deprimarea centrilor respiratori și nu excitarea acestora, din cauza efectelor negative ale PCO_2 mari asupra metabolismului tisular. Ca urmare, scafandrul manifestă insuficiență respiratorie deoarece nu mai compensează acumularea de CO_2. În plus, scafandrul dezvoltă acidoză respiratorie severă și diferite grade de letargie, narcoză și în final chiar anestezie, după cum s-a discutat în Capitolul 43.

DECOMPRESIA SCAFANDRULUI DUPĂ O EXPUNERE ÎNDELUNGATĂ LA O PRESIUNE ÎNALTĂ

Atunci când o persoană respiră aer la o presiune înaltă un timp îndelungat, cantitatea de azot dizolvat în lichidele corpului crește. Motivul acestei creșteri este următorul: sângele care parcurge capilarele pulmonare devine saturat cu azot la aceeași presiune înaltă ca și cea din amestecul gazos alveolar. După câteva ore, o cantitate suficientă de azot este transportată către toate țesuturile corpului pentru a crește presiunea parțială a azotului tisular până la valoarea presiunii parțiale a azotului din aerul respirat.

Deoarece azotul nu este metabolizat în organism, acesta rămâne dizolvat în toate țesuturile corpului până când presiunea azotului din plămâni scade la un nivel mai mic, moment în care azotul poate fi îndepărtat; totuși, această eliminare necesită de obicei mai multe ore pentru a se produce și reprezintă sursa mai multor tulburări denumite colectiv *boală de decompresie.*

Volumul azotului dizolvat în lichidele organismului la diferite adâncimi. La nivelul mării, în întregul organism este dizolvat aproape un litru de azot. Din acest volum, mai puțin de jumătate este dizolvat în fluidele corporale și mai mult de jumătate în lipidele din organism. Aceasta se explică prin faptul că azotul are solubilitate de cinci ori mai mare în lipide decât în apă.

După saturația cu azot, *volumul azotului măsurat la nivelul mării* dizolvat în organismul scafandrului la diferite adâncimi este următorul:

Metri	Litri
0	1
10	2
30	4
60	7
100	10

Sunt necesare câteva ore pentru ca presiunile parțiale ale azotului în toate țesuturile corpului să ajungă la echilibru cu presiunea parțială a azotului în alveole. Motivul constă în faptul că viteza fluxului sangvin nu este suficient de mare, iar azotul nu difuzează suficient de rapid pentru a determina un echilibru instantaneu. Azotul dizolvat în fluidele organismului ajunge la un echilibru aproape complet în mai puțin de 1 oră,

dar în țesuturile adipoase care necesită un transport de azot de cinci ori mai mare și care au un flux sangvin relativ redus, echilibrul este atins numai după câteva ore. Din acest motiv, dacă o persoană rămâne la adâncime numai câteva minute, în lichidele organismului și în țesuturi nu se dizolvă o cantitate mare de azot, în timp ce dacă persoana rămâne la adâncime timp de câteva ore, atât fluidele cât și lipidele organismului devin saturate cu azot.

Boala de decompresie (sinonime: boala de cheson, boala aerului comprimat, paralizia scafandrilor, disbarismul, sindromul artralgiilor post-decompresie rapidă). Dacă un scafandru stă scufundat la adâncime suficient de mult încât în corpul său se dizolvă mari cantități de azot, iar ulterior scafandrul revine brusc la suprafața mării, în lichidele organismului se formează cantități însemnate de bule de azot, atât intracelular cât și extracelular, care pot provoca leziuni minore sau severe în aproape orice zonă a corpului, în funcție de numărul și dimensiunea bulelor formate; această afecțiune este numită *boala de decompresie.*

Principiile care stau la baza formării bulelor de azot sunt prezentate în **Figura 45-3**. În **Figura 45-3A**, țesuturile scafandrului au ajuns la echilibru la o *presiune înaltă a azotului dizolvat* (PN_2=3918 mmHg), adică de aproape 6,5 ori mai mare decât presiunea normală a azotului în țesuturi. Atât timp cât scafandrul rămâne la adâncime, presiunea exercitată din exterior asupra corpului său (5000 mmHg) comprimă toate țesuturile organismului în mod suficient pentru a menține surplusul de azot gazos în formă dizolvată. Însă când scafandrul ascensionează brusc la nivelul mării (**Figura 45-3B**), presiunea din exteriorul corpului devine de numai 1 atmosferă (760 mmHg), în timp ce presiunea gazelor din lichidele organismului reprezintă suma presiunilor vaporilor de apă, CO_2, O_2 și azotului, adică un total de 4065 mmHg, din care 97% este reprezentat de azot. În mod evident această valoare totală de 4065 mmHg este mult mai mare decât presiunea de 760 mmHg din exteriorul corpului. În consecință, gazele ies din starea dizolvată și formează bule compuse aproape în întregime din azot, atât în țesuturi cât și în sânge unde produc obstrucția multor vase sangvine mici. Uneori, bulele se formează după o perioadă de lantență de mai multe minute sau ore, deoarece gazele pot rămâne dizolvate în stare de "suprasaturație" pentru câteva ore înainte de a forma bule.

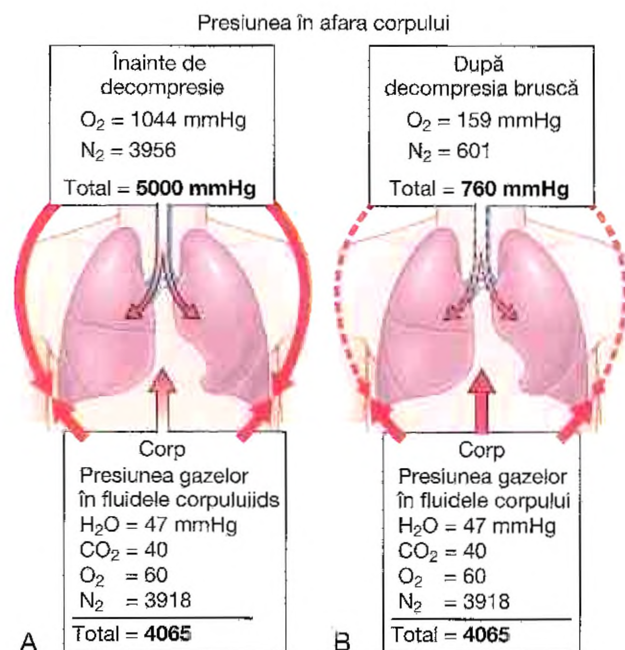


Figura 45-3. Presiunile gazelor în interiorul și în exteriorul corpului, indicând (**A**) saturația organismului la presiuni înalte ale gazelor atunci când este respirat aer la presiune totală de 5000 mmHg, și (**B**) surplusul masiv de presiuni în interiorul corpului care sunt responsabile de formarea bulelor în țesuturi în momentul în care presiunea intraalveolară pulmonară revine brusc de la valoarea de 5000 mmHg la valoarea normală de 760 mmHg.

Simptomele bolii de decompresie. Simptomele bolii de decompresie sunt cauzate de bulele de gaze care obstruează numeroase vase sangvine din diferite țesuturi. Inițial sunt obstruate numai vasele cele mai mici de către bule minuscule, dar pe măsură ce bulele confluează sunt afectate progresiv vase tot mai mari. Aceasta conduce la ischemie tisulară și uneori la devitalizarea țesuturilor.

La majoritatea persoanelor cu boală de decompresie, simptomele constau în dureri articulare și musculare la nivelul membrele inferioare și superioare, care sunt prezentate la 85-90% din aceste persoane. Datorită durerilor articulare care determină postura încovoiată, afecțiunea a fost denumită și sindrom al artralgiilor post-decompresie rapidă.

La 5-10% din persoanele cu boală de decompresie sunt prezente simptome ale afectării sistemului nervos, care variază de la amețeală (în 5% din cazuri) până la paralizie sau colaps și pierderea conștienței (în 3% din cazuri). Paralizia poate fi temporară, dar în anumite situații leziunea este permanentă.

Nu în ultimul rând, aproape 2% din persoanele cu boală de decompresie prezintă episoade de "sufocare" cauzate de un număr masiv de microbule care obstruează capilarele pulmonare; acești pacienți prezintă insuficiență respiratorie severă, urmată frecvent de edem pulmonar grav și ocazional deces.

Eliminarea azotului din organism; tabele de decompresie. Dacă revenirea la suprafață a scafandrului se realizează lent, atunci o cantitate suficientă de azot dizolvat poate fi eliminată prin expirarea prin plămâni pentru a preveni boala de decompresie. Aproape două treimi din cantitatea totală de azot sunt eliminate într-o oră și aproape 90% în 6 ore.

Tabelele de decompresie au fost concepute de specialiștii din Marina Americană și detaliază procedurile necesare pentru efectuarea unei decompresiuni în siguranță. Pentru a exemplifica, se consideră cazul unui scafandru care a respirat aer și a rămas la adâncimea de 60 m timp de 60 de minute. Etapele de decompresie în acest caz sunt următoarele:

10 minute la 15 m adâncime
17 minute la 12 m adâncime
19 minute la 9 m adâncime
50 minute la 6 m adâncime
84 minute la 3 m adâncime

Astfel, în cazul unei perioade de timp de o oră petrecută la adâncime, timpul total de decompresie este de aproape 3 ore.

Chesonul de decompresie și tratamentul bolii de decompresie. O altă metodă larg utilizată pentru decompresia după scufundări a scafandrilor profesioniști este plasarea scafandrului într-o incintă presurizată și scăderea progresivă a presiunii până la nivelul presiunii atmosferice normale, utilizând programul în etape menționate mai sus.

Chesonul de decompresie este important și pentru tratarea scafandrilor care dezvoltă simptome ale bolii de decompresie după mai multe minute sau ore de la revenirea la suprafață. În acest caz, scafandrul este imediat introdus într-o cameră hiperbară la un nivel de presiune corespunzător celui de la adâncime (tratament pentru compresie). Ulterior, decompresia este realizată pe parcursul unei perioade de timp de câteva ori mai mare decât perioada obișnuită de decompresie.

"Scufundarea în saturație" și utilizarea amestecurilor heliu-oxigen în scufundările la adâncime. Atunci când scafandrii trebuie să desfășoare activități la adâncimi foarte mari (cuprinse între 75 m și aproape 300 m), aceștia urmează o pregătire inițială în cadrul căreia petrec mai multe zile sau chiar săptămâni într-o incintă presurizată, fiind expuși astfel la un nivel de presiune similar celui la care urmează să își desfășoare activitatea. În acest fel, țesuturile și lichidele din organism se mențin saturate cu gazele la care vor fi expuși scafandrii în timpul scufundării. După încheierea activității, scafandrii revin în aceeași incintă, astfel încât nu se produc schimbări semnificative ale presiunii, iar formarea bulelor de decompresie este împiedicată.

În scufundările la adâncimi foarte mari, în special în timpul "scufundării în saturație", în amestecul gazos se utilizează heliu în locul azotului din trei motive: (1) heliul posedă numai o cincime din efectul narcotic al azotului; (2) în țesuturile organismului, heliul se dizolvă numai în proporție de jumătate față de volumul de azot, iar volumul dizolvat difuzează în afara țesuturilor în timpul decompresiei de câteva ori mai rapid decât azotul, reducând astfel riscul bolii de decompresie; și (3) densitatea mică a heliului (o șeptime din densitatea azotului) menține rezistența căilor aerice la un nivel minim. Acest aspect este foarte important, deoarece azotul înalt comprimat este atât de dens, încât rezistența căilor aerice poate deveni extrem de mare, iar în consecință sunt depășite limitele normale ale efortului respirator.

Nu în ultimul rând, în scufundările la adâncimi foarte mari este importantă reducerea concentrației O_2 în amestecul gazos din cauza riscului de apariție a toxicității O_2. De exemplu, la o adâncime de 210 m (o presiune de 22 atmosfere), un amestec în care O_2 este în proporție de 1% asigură tot O_2 necesar scafandrului, în timp ce un amestec de 21% O_2 (procentajul din aer) determină la nivel pulmonar o valoare a PO_2 mai mare de 4 atmosfere, ceea ce induce apariția convulsiilor în mai puțin de 30 de minute.

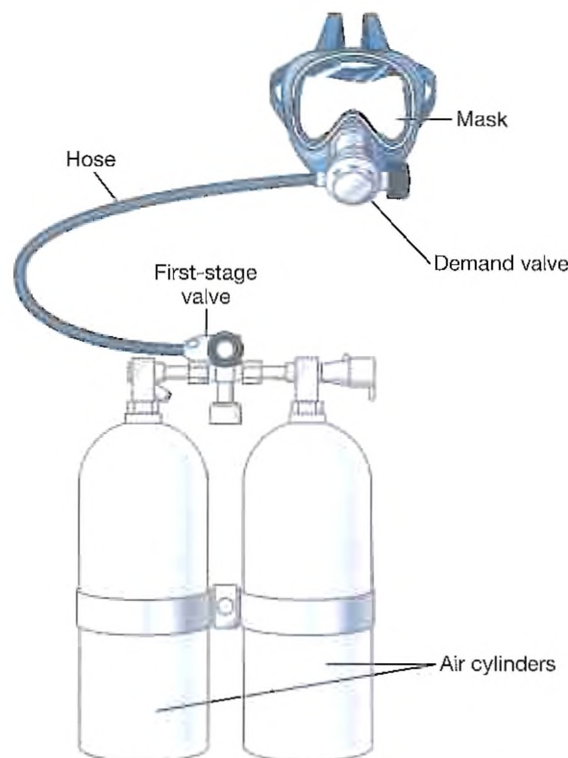


Figura 45-4. Open-circuit demand type of SCUBA.

SCUBA (APARATUL AUTONOM DE RESPIRAT SUBACVATIC)

Înainte de anii '40 aproape toate scufundările se realizau folosind o cască de scafandru conectată la un tub de respirat prin care aerul era furnizat scafandrului de la suprafață. În anul 1943, Jacques Cousteau a popularizat *aparatul autonom de respirat subacvatic*, cunoscut sub denumirea de aparat SCUBA (self-contained underwater breathing apparatus). În peste 99% din toate scufundările sportive și profesionale este folosit tipul de aparat SCUBA *cu circuit deschis* prezentat în **Figura 45-4**. Acest sistem constă din următoarele componente: (1) unul sau mai multe rezervoare cu aer comprimat sau alte amestecuri respiratorii, (2) o valvă "reductoare" cu rol de scădere a nivelului foarte mare al presiunii din rezervor, (3) o supapă de respirație alcătuită dintr-o valvă pentru alimentarea cu aer și o valvă pentru evacuare, care permite inspirarea aerului în plămâni cu o presiune ușor negativă a respirației și ulterior expirarea aerului în apa de mare la un nivel al presiunii ușor pozitiv față de presiunea apei înconjurătoare și (4) o mască facială și un sistem de tuburi cu un "spațiu mort de mici dimensiuni".

Circuitul deschis al aparatului scuba funcționează astfel: valva de reducere a presiunii scade presiunea din rezervor, astfel încât aerul furnizat către masca facială are o presiune mai mare decât presiunea apei înconjurătoare cu numai câțiva mmHg. Alimentarea cu amestec respirator nu se realizează în flux continuu. În schimb, odată cu fiecare inspirație, presiunea ușor negativă din valva de control a măștii determină deschiderea diafragmei valvei, ceea ce determină eliberarea în mod automat a aerului din rezervor către mască și plămâni.

În acest fel, la nivelul măștii faciale pătrunde numai cantitatea de aer necesară pentru inspir. Ulterior, în timpul expirului, aerul nu poate pătrunde înapoi în rezervor și este expirat în apa mării.

Cel mai important aspect în folosirea aparatului autonom de respirat subacvatic este durata limitată de timp în care o persoană poate rămâne în adâncul mării; de exemplu, la adâncimea de 60 m, ființa umană poate rămâne numai timp de câteva minute. Explicația constă în faptul că eliminarea CO_2 din plămâni necesită alimentarea din rezervor cu un flux aeric extrem de mare – cu cât adâncimea este mai mare cu atât fluxul de aer (exprimat în *cantitatea* de aer pe minut) necesar este mai mare, deoarece *volumele* au fost comprimate până la dimensiuni mici.

ASPECTE FIZIOLOGICE SPECIALE LA BORDUL SUBMARINELOR

Salvarea echipajelor de pe submarine. Problemele întâlnite în cazul scufundărilor la adâncime sunt practic similare cu cele întâlnite în cazul submarinelor, în special când este necesară salvarea echipajului dintr-un submarin scufundat. Procedurile de salvare de la o adâncime maximă de 90 m sunt posibile fără a folosi niciun aparat special. Însă, părăsirea submarinului de la o adâncime de 180 m sau mai mult este posibilă numai prin utilizarea corespunzătoare a dispozitivelor de reinhalare, în special a celor care folosesc heliu.

Una din problemele majore ale ieșirii la suprafață este prevenirea emboliei cu aer. Pe măsură ce individul urcă spre suprafață, gazele din plămâni se dilată și uneori produc ruperea vaselor sangvine pulmonare, astfel încât gazele pătrund în vase și produc embolie circulatorie cu aer. De aceea, pe măsură ce individul urcă spre suprafață, acesta trebuie să facă un efort considerabil pentru a expira continuu.

Probleme de sănătate la bordul unui submarin. Pe lângă metodele de salvare a echipajelor de pe submarine, oamenii de știință au fost preocupați și de eliminarea riscurilor de sănătate la bordul submarinelor, care pot fi provocate de unele aspecte tehnice. În primul rând, în cazul submarinelor cu propulsie nucleară, există riscurile asociate radiațiilor, dar scuturile protectoare adecvate reduc gradul de iradiere a echipajului la un nivel mai mic decât cel produs în mod normal de razele cosmice la suprafața mării.

În al doilea rând, în atmosfera submarinului pot pătrunde accidental gaze otrăvitoare, situație care trebuie controlată rapid. De exemplu, dacă submarinul rămâne la adâncime timp de mai multe săptămâni, iar membrii echipajului fumează, monoxidul de carbon din fumul de țigară se poate acumula în cantități suficiente pentru a provoca intoxicație cu monoxid de carbon dacă acesta nu este îndepărtat rapid. Au existat de asemenea situații ocazionale, în care freonul din sistemele de răcire ale submarinului a difuzat accidental în cantitate suficientă pentru a produce toxicitate.

OXIGENOTERAPIA HIPERBARĂ

Proprietățile oxidative intense ale O_2 la presiune înaltă (*oxigen hiperbar*) pot avea efecte terapeutice valoroase în câteva afecțiuni clinice importante. La ora actuală, în multe centre medicale sunt disponibile camere hiperbare (cu O_2 la presiune înaltă), în care pacienții pot fi plasați și tratați cu O_2 hiperbar. De obicei, O_2 este administrat la presiune de 2-3 atmosfere prin intermediul unei măști faciale sau a unui tub endotraheal, în timp ce gazul din jurul corpului este reprezentat de aer obișnuit comprimat la același nivel de presiune înaltă.

Se presupune că radicalii liber oxidanți responsabili pentru toxicitatea O_2 au în același timp unele efecte terapeutice benefice. În continuare sunt prezentate succint unele dintre afecțiunile în care oxigenoterapia hiperbară are efecte benefice.

Tratamentul cu O_2 hiperbar are eficacitate maximă în *cangrena gazoasă*. Infecția este cauzată de bacterii anaerobe gram-pozitive (*clostridii*), care se dezvoltă în condiții de anaerobioză: dezvoltarea acestor bacterii încetează la presiuni ale O_2 mai mari de 70 mmHg. În consecință, oxigenoterapia hiperbară poate stopa complet procesul infecțios: astfel, prin aplicarea precoce a oxigenoterapiei hiperbare, această afecțiune (care în trecut avea evoluție letală în aproape 100% din cazuri) a devenit curabilă în cele mai multe cazuri.

Alte afecțiuni în care oxigenoterapia hiperbară a fost eficientă includ boala de decompresie, embolia arterială gazoasă, intoxicația cu monoxid de carbon, osteomielita și infarctul miocardic.

Bibliografie

Butler PJ: Diving beyond the limits. News Physiol Sci 16:222, 2001.
Doolette DJ, Mitchell SJ: Hyperbaric conditions. Compr Physiol 1:163, 2011.
Leach RM, Rees PJ, Wilmshurst P: Hyperbaric oxygen therapy. BMJ 317:1140, 1998.
Lindholm P, Lundgren CE: The physiology and pathophysiology of human breath-hold diving. J Appl Physiol 106:284, 2009.
Moon RE, Cherry AD, Stolp BW, Camporesi EM: Pulmonary gas exchange in diving. J Appl Physiol 106:668, 2009.
Neuman TS: Arterial gas embolism and decompression sickness. News Physiol Sci 17:77, 2002.
Panneton MW: The mammalian diving response: an enigmatic reflex to preserve life? Physiology (Bethesda) 28:284, 2013.
Pendergast DR, Lundgren CE: The underwater environment: cardiopulmonary, thermal, and energetic demands. J Appl Physiol 1 0 6 : 276, 2009.
Thom SR: Oxidative stress is fundamental to hyperbaric oxygen therapy. J Appl Physiol 106:988, 2008.
Vann RD, Butler FK, Mitchell SJ, Moon RE: Decompression illness. Lancet 377:153, 2011.

PARTEA

IX

Sistemul nervos: A. Principii generale și fiziologie senzorială

CUPRINS



Organizarea sistemului nervos, funcții fundamentale ale sinapselor, neurotransmițătorii

Sistemul nervos este unic prin vasta complexitate a proceselor gândirii și acțiunilor de control pe care le poate efectua. În fiecare minut primește milioane de biți de informație prin intermediul fibrelor nervoase senzitive și al organelor de simț, informații pe care le integrează pentru a stabili răspunsul adecvat al organismului.

Înainte de a începe prezentarea sistemului nervos, cititorul ar trebui să revadă Capitolele 5 și 7, unde sunt descrise noțiunile fundamentale despre potențialele de membrană precum și transmiterea impulsurilor pe calea fibrelor nervoase la nivelul joncțiunilor neuromusculare.

ORGANIZAREA GENERALĂ A SISTEMULUI NERVOS

NEURONII SISTEMULUI NERVOS CENTRAL: UNITĂȚILE FUNCȚIONALE ELEMENTARE

Sistemul nervos central conține peste *100 de miliarde de neuroni*. În **Figura 46-1** este ilustrat un neuron tipic din cortexul motor. Semnalele aferente pătrund în neuron prin sinapse localizate în special la nivelul dendritelor neuronale, dar și la nivelul corpului celular. În funcție de tipul de neuron, numărul sinapselor pe care acesta le formează cu fibrele nervoase aferente poate varia de la numai câteva sute până la 200.000. În schimb, impulsul eferent este transmis prin axonul neuronal unic. Acesta se ramifică ulterior la nivelul altor părți ale sistemului nervos sau în regiunile periferice.

Transmiterea sinaptică se caracterizează prin faptul că impulsul se deplasează în mod normal numai anterograd (de la axonul unui neuron spre dendritele neuronilor următori). În acest fel impulsul este transmis în direcția necesară pentru îndeplinirea funcțiilor specifice ale sistemului nervos.

COMPONENTA SENZORIALĂ A SISTEMULUI NERVOS – RECEPTORII SENZORIALI

Majoritatea activităților sistemului nervos sunt inițiate de stimuli care excită *receptorii senzoriali*, iar aceștia pot fi receptorii vizuali la nivelul ochilor, receptorii auditivi la nivelul urechilor, receptorii tactili de pe suprafața corpului sau alte categorii de receptori. Percepția senzorială poate declanșa o reacție imediată la nivel cerebral sau poate conduce la memorarea experienței pentru o durată de minute, săptămâni sau ani, influențând astfel reacțiile ulterioare ale organismului.

În **Figura 46-2** este ilustrată componenta *somatică* a sistemului somatosenzorial, care poate transmite informații senzoriale de la receptorii localizați pe întreaga suprafață a corpului, precum și de la nivelul unor structuri profunde. Informația ajunge la sistemul nervos central pe calea nervilor periferici și este condusă imediat spre numeroase arii senzoriale situate (1) în măduva spinării la toate nivelurile, (2) în substanța reticulată a bulbului rahidian, punții și mezencefalului, (3) în cerebel, (4) în talamus și (5) în diferite zone ale cortexului cerebral.

COMPONENTA MOTORIE A SISTEMULUI NERVOS – EFECTORII

Cel mai important rol al sistemului nervos este de a controla diferitele activități ale organismului. Acest obiectiv se realizează prin controlul (1) contracției coordonate a mușchilor scheletici, (2) contracției mușchilor netezi ai organelor interne și (3) secreției unor substanțe chimice active de către glandele exocrine și endocrine localizate în diferite zone ale corpului. Toate aceste activități sunt denumite *funcții motorii* ale sistemului nervos, iar mușchii și glandele sunt denumiți *efectori* deoarece reprezintă structurile anatomice propriu-zise care îndeplinesc acțiunile comandate de impulsurile nervoase.

În **Figura 46-3** este ilustrată *axa nervilor motori „scheletici"* pentru controlul contracțiilor musculare scheletice. În paralel cu această axă funcționează un alt sistem denumit *sistemul nervos autonom*, care controlează mușchii netezi, glandele și alte sisteme interne ale organismului și care va fi discutat în Capitolul 61.

În **Figura 46-3** se observă faptul că mușchii scheletici sunt controlați de mai multe niveluri ale sistemului nervos central: (1) măduva spinării, (2) substanța reticulată a bulbului rahidian, punții și mezencefalului, (3) ganglionii bazali, (4) cerebelul și (5) cortexul motor. Fiecare dintre aceste regiuni are un rol specific, cele inferioare fiind responsabile în special de răspunsurile musculare automate, instantanee, la stimulii senzoriali, iar cele superioare de mișcările musculare complexe voluntare controlate de procesele cognitive superioare.

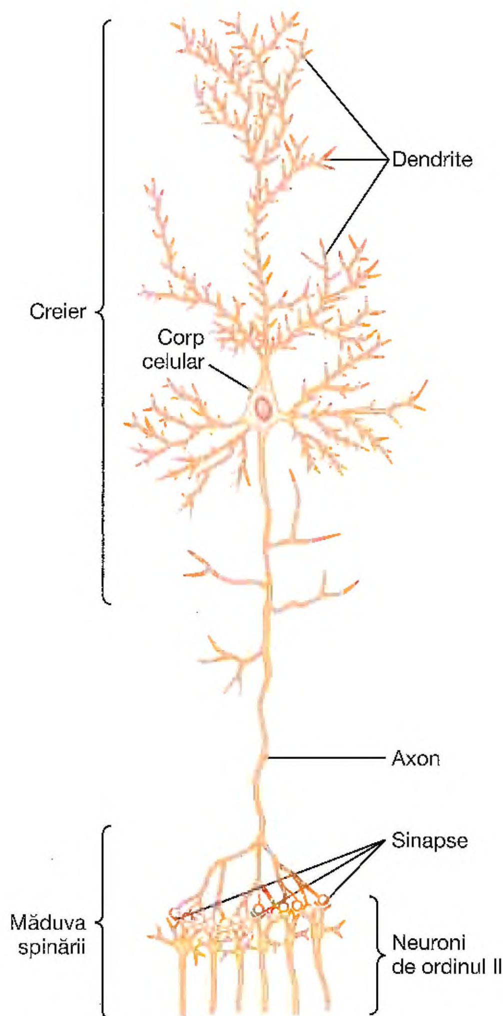


Figura 46-1. Structura unui neuron cerebral de dimensiuni mari, cu evidențierea structurilor funcționale importante ale acestuia. (*Redesenat după Guyton AC: Basic Neuroscience: Anatomy and Physiology. Philadelphia: WB Saunders, 1987.*)

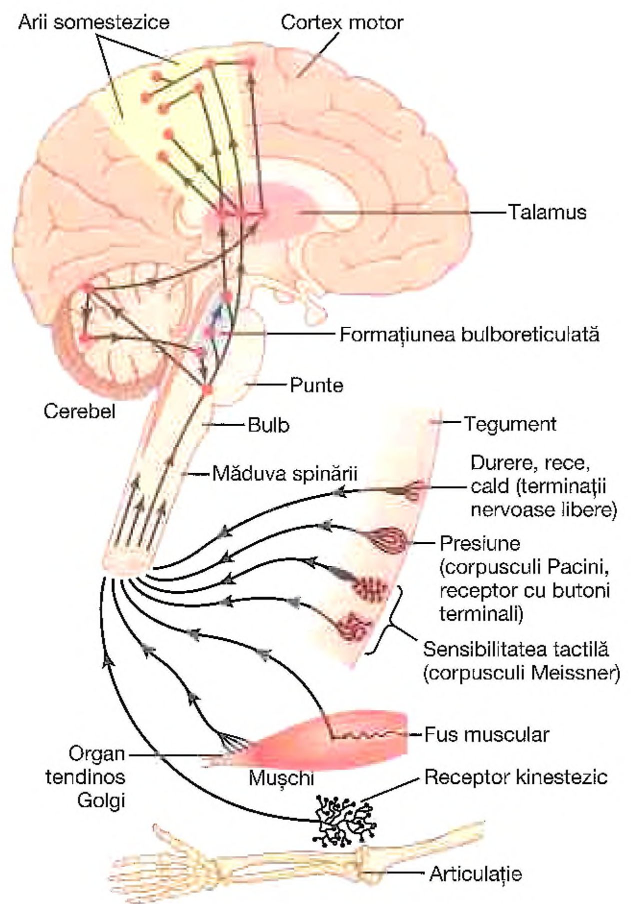


Figura 46-2. Axa somatosenzorială a sistemului nervos.

PROCESAREA INFORMAȚIEI – FUNCȚIA „INTEGRATIVĂ" A SISTEMULUI NERVOS

Una dintre cele mai importante funcții ale sistemului nervos este procesarea informației aferente într-o manieră care să permită generarea unor răspunsuri mintale și motorii *adecvate*. Un procent de peste 99% din totalul informațiilor senzoriale este neglijat de creier, acestea fiind considerate irelevante și lipsite de importanță. De exemplu, de obicei individul nu este conștient de zonele corpului care vin în contact cu hainele și nici de presiunea exercitată de scaun când persoana adoptă poziția șezândă. În mod similar, un obiect care pătrunde în câmpul vizual atrage atenția numai ocazional, iar percepția unui zgomot continuu din mediul înconjurător este reglată de obicei de subconștient.

Însă atunci când informații senzoriale importante stimulează creierul, acestea sunt imediat transmise spre regiunile integrative și motorii adecvate de la nivel cerebral pentru a iniția răspunsurile dorite. Această canalizare și procesare a informațiilor este denumită *funcția integrativă* a sistemului nervos. Astfel, în cazul în care o persoană își așează mâna pe o plită încinsă, răspunsul instantaneu este de a ridica mâna. Urmează ulterior un alt răspuns asociat, de exemplu îndepărtarea corpului de plită, însoțită chiar de un strigăt de durere.

ROLUL SINAPSELOR ÎN PROCESAREA INFORMAȚIILOR

Sinapsa reprezintă punctul de joncțiune între doi neuroni succesivi. Ulterior în acest capitol se vor discuta principiile funcționării sinaptice. Este important de menționat faptul că sinapsele determină direcțiile în care impulsurile nervoase se vor propaga la nivelul sistemului nervos. Unele sinapse transmit impulsurile de la un neuron la altul cu ușurință, în timp ce altele transmit impulsurile cu dificultate. De asemenea, impulsurile nervoase *facilitatoare* și *inhibitoare* din alte regiuni ale sistemului nervos pot controla transmiterea sinaptică, prin deschiderea sinapselor pentru transmitere sau prin închiderea acestora. Mai mult, unii neuroni postsinaptici răspund printr-un număr mare de impulsuri nervoase eferente, în timp ce alții generează un număr redus de impulsuri. Astfel, sinapsele au acțiune selectivă, blocând adeseori semnalele slabe, în timp ce permit trecerea

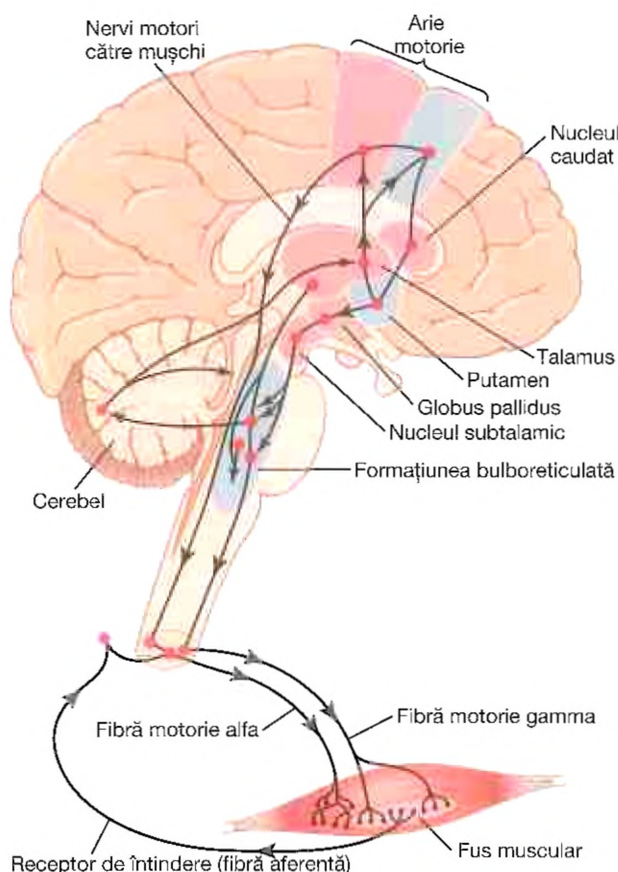


Figura 46-3. Axa motorie a sistemului nervos.

semnalelor puternice, însă în alte situații selectează și amplifică semnale slabe și orientează aceste semnale spre direcții multiple și nu numai într-o singură direcție.

STOCAREA INFORMAȚIEI – MEMORIA

Chiar și în cazul celor mai importante informații senzoriale, numai o mică parte a acestora determină de obicei un răspuns motor imediat. Însă o mare parte a informației este stocată în vederea controlului ulterior al activităților motorii și pentru a fi utilizată în procesul de gândire. Informația este stocată în cea mai mare parte la nivelul *cortexului cerebral*, dar mici cantități de informație pot fi stocate în regiunile bazale ale creierului și în măduva spinării.

Procesul de stocare a informației este denumit *memorie*, acesta fiind de asemenea o funcție a sinapselor. De fiecare dată când anumite tipuri de semnale senzoriale traversează sinapse succesive, capacitatea acestor sinapse de a transmite în viitor același tip de semnal crește, fenomen denumit *facilitare*. Când semnalele senzoriale au traversat sinapsele de mai multe ori, procesul de facilitare la nivelul sinapselor devine atât de intens încât permite transmiterea impulsurilor prin aceeași secventă de sinapse chiar și în cazul în care nu există stimulare senzorială. În acest fel persoana este capabilă să experimenteze senzațiile originale, deși percepțiile sunt reprezentate numai de amintiri ale senzațiilor respective.

Există informații insuficiente despre mecanismele exacte prin care se realizează facilitarea sinaptică pe termen lung în cadrul procesului de memorare, însă informațiile disponibile la ora actuală și alte detalii ale memoriei senzoriale vor fi discutate în Capitolul 58.

Odată cu stocarea amintirilor la nivelul sistemului nervos, acestea devin parte integrantă a mecanismului cerebral de procesare pentru „gândirea viitoare". Cu alte cuvinte, procesul de gândire compară experiențe senzoriale noi cu amintirile existente; în această situație, memoria ajută la selectarea informațiilor senzoriale noi importante și la transmiterea acestora spre ariile cerebrale adecvate de stocare pentru a fi utilizate ulterior, sau spre ariile cerebrale motorii pentru a determina răspunsuri imediate ale organismului.

NIVELURILE PRINCIPALE DE FUNCȚIONARE ALE SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

Sistemul nervos uman a moștenit capacități funcționale speciale din fiecare etapă evolutivă a dezvoltării. Există trei niveluri principale ale sistemului nervos central care au caracteristici funcționale specifice: (1) *nivelul măduvei spinării*, (2) *nivelul subcortical (cerebral inferior)* și (3) *nivelul cortical (cerebral superior)*.

NIVELUL MĂDUVEI SPINĂRII

Măduva spinării este considerată uneori a fi o simplă cale de conducere a semnalelor de la periferia organismului spre creier, sau în direcție opusă. Acest mod de interpretare este departe de a fi corect. Chiar și în cazul secționării măduvei spinării la nivelul regiunii superioare a gâtului, numeroase funcții medulare cu organizare înaltă continuă să fie îndeplinite. De exemplu, circuitele neuronale din măduvă pot determina (1) mișcările din timpul mersului, (2) reflexe care conduc la îndepărtarea unor segmente ale corpului de obiectele care produc durere, (3) reflexe care extind membrele inferioare pentru susținerea antigravitațională a corpului și (4) reflexe care controlează vasele sangvine locale, motilitatea gastrointestinală și excreția urinară. De fapt, în multe situații, nivelurile superioare ale sistemului nervos nu trimit semnale direct spre periferia organismului, ci transmit semnale către centrii spinali de control, „comandându-le" acestora să își îndeplinească funcțiile.

NIVELUL CEREBRAL INFERIOR SAU SUBCORTICAL

O mare parte a activităților considerate subconștiente (dacă nu toate) sunt controlate de regiunile cerebrale inferioare - bulbul rahidian, puntea, mezencefalul, hipotalamusul, talamusul, cerebelul și ganglionii bazali. De exemplu, controlul subconștient al presiunii arteriale și al respirației se realizează în special la nivelul bulbului și punții. Controlul echilibrului se realizează prin acțiunea combinată a zonelor mai vechi din punct de vedere filogenetic ale cerebelului și a

substanței reticulate din bulb, punte și mezencefal. Reflexele de hrănire, cum sunt reflexul salivator și linsul buzelor ca răspuns la percepția gustului alimentelor, sunt controlate de zone ale bulbului, punții, mezencefalului, amigdalei și hipotalamusului. Numeroase tipare emoționale, precum furia, agitația, răspunsul sexual, reacția la durere și reacția la plăcere continuă să fie prezente și după distrugerea unor regiuni extinse ale cortexului cerebral.

NIVELUL CEREBRAL SUPERIOR SAU CORTICAL

După prezentarea numeroaselor funcții care se desfășoară la nivelul măduvei spinării și la nivel subcortical, se ridică întrebarea „care este rolul cortexului cerebral?". Răspunsul la această întrebare este complex. Trebuie precizat că nivelul cerebral superior (cortexul) reprezintă un depozit imens de stocare a memoriei. Acesta nu funcționează niciodată individual, ci întotdeauna în asociere cu centrii nervoși inferiori.

În absența cortexului cerebral, funcțiile centrilor nervoși inferiori devin imprecise. Depozitul vast de informație corticală transformă aceste funcții în operații precise și bine determinate.

Nu în ultimul rând, cortexul cerebral este esențial pentru majoritatea proceselor de gândire, însă nu poate funcționa independent. De fapt, centrii nervoși inferiori și nu cortexul sunt cei care inițiază starea de *activare corticală*, astfel încât depozitul de informații devine accesibil gândirii. Astfel, fiecare componentă a sistemului nervos îndeplinește funcții specifice. Cortexul este însă cel care stochează informația utilizată în cadrul procesului de gândire.

COMPARAȚIE ÎNTRE SISTEMUL NERVOS ȘI UN COMPUTER

Odată cu apariția computerelor, a devenit rapid evident faptul că acestea au numeroase caracteristici în comun cu sistemul nervos. În primul rând, toate computerele au circuite aferente comparabile cu componenta senzorială a sistemului nervos, precum și circuite eferente comparabile cu partea motorie a sistemului nervos.

În cazul computerelor simple, semnalele eferente sunt controlate direct de semnalele aferente, funcționând într-o manieră similară cu reflexele simple de la nivelul măduvei spinării. La computerele mai complexe, semnalele eferente sunt determinate atât de semnalele aferente cât și de informația stocată anterior în memoria computerului, fenomen analog reflexelor complexe și mecanismelor de procesare întâlnite la nivelurile superioare ale sistemului nervos. Mai mult, pe măsură ce computerele devin progresiv mai complexe, este necesară adăugarea unei alte unități, denumită *unitate centrală de procesare*, care determină secvența tuturor operațiilor. Această unitate este analogă mecanismelor cerebrale de control, care orientează atenția inițial spre un gând, senzație sau activitate motorie, ulterior spre altul și așa departe, până când sunt generate secvențe complexe ale gândirii sau acțiunii.

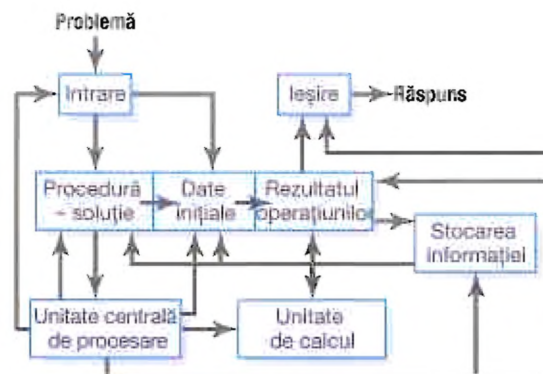


Figura 46-4. Structura generală a unui computer, observându-se principalele componente și relațiile dintre acestea.

În **Figura 46-4** este ilustrată o diagramă simplă a unui computer. Analiza rapidă a acestei diagrame demonstrează asemănarea ei cu sistemul nervos. Această analogie dintre componentele principale ale computerului și cele ale sistemului nervos uman demonstrează că de fapt creierul este practic un computer care recepționează în permanență informații senzoriale pe care le utilizează împreună cu informațiile stocate pentru a stabili cursul zilnic al activității organismului.

SINAPSELE SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

La nivelul sistemului nervos central, informația este transmisă în special sub formă de potențiale de acțiune nervoase, denumite *„impulsuri nervoase"*, prin neuroni succesivi. Mai mult, fiecare impuls (1) poate fi blocat, (2) poate fi transformat în impulsuri repetitive sau (3) poate fi integrat alături de impulsuri provenite de la alți neuroni pentru a genera tipare foarte complexe de impulsuri la nivel neuronal. Toate acestea reprezintă *funcțiile sinaptice ale neuronilor.*

TIPURI DE SINAPSE – CHIMICE ȘI ELECTRICE

Există două tipuri principale de sinapse: (1) *sinapse chimice* și (2) *sinapse electrice.*

Aproape toate sinapsele utilizate pentru transmiterea impulsurilor la nivelul sistemului nervos central uman sunt *sinapse chimice*. În cadrul sinapselor chimice, neuronul presinaptic secretă la nivelul terminațiilor sale sinaptice o substanță chimică numită *neurotransmițător* (sau *substanță cu rol de transmițător*), iar aceasta acționează asupra receptorilor proteici din membrana neuronului postsinaptic, determinând stimularea acestuia, inhibiția lui sau modificarea sensibilității sale. Până în prezent au fost descoperiți peste 40 de neurotransmițători importanți. Dintre aceștia, cei mai

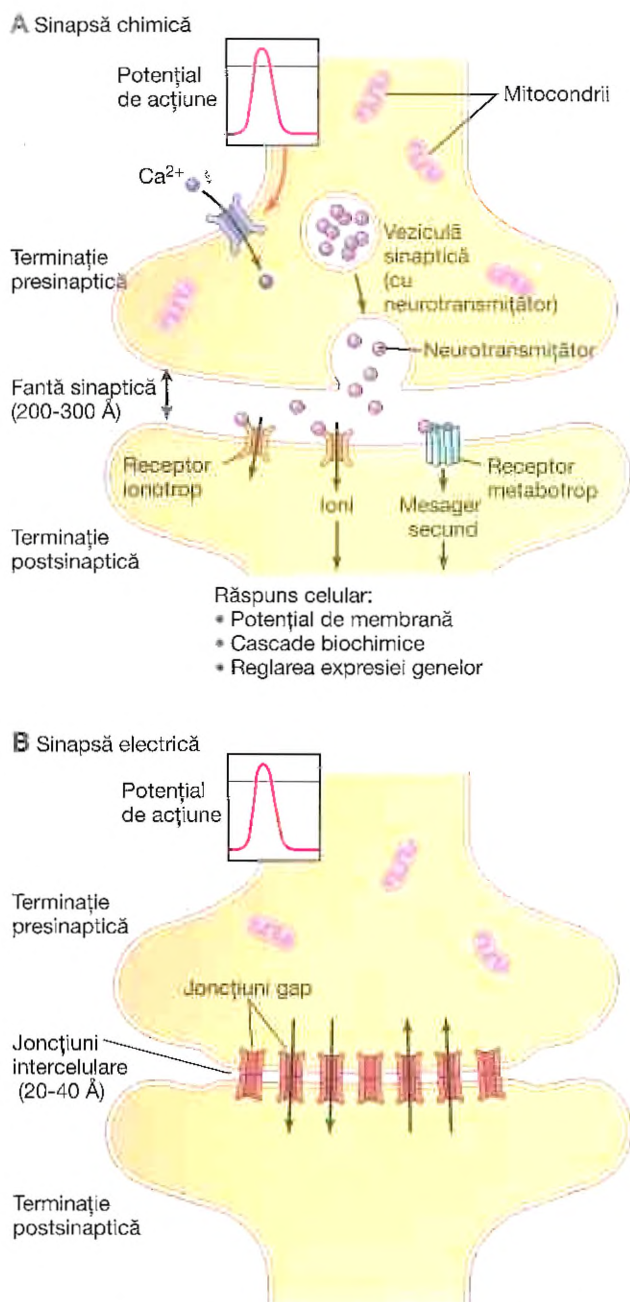


Figura 46-5. Anatomia funcțională a unei sinapse chimice (**A**) și a unei sinapse electrice (**B**).

bine cunoscuți sunt acetilcolina, norepinefrina, epinefrina, histamina, acidul gamma aminobutiric (GABA), glicina, serotonina și glutamatul.

În cazul *sinapselor electrice*, celulele succesive sunt conectate direct prin intermediul unor canale ionice. Aceste canale sunt denumite *joncțiuni de comunicare* (*joncțiuni gap*) și permit deplasarea liberă a ionilor din interiorul unei celule spre interiorul celulei următoare. Aceste joncțiuni au fost prezentate în Capitolul 4. La nivelul fibrelor musculare netede (Capitolul 8) și la nivelul fibrelor musculare miocardice (Capitolul 10), potențialele de acțiune sunt transmise numai prin joncțiuni gap sau prin alte joncțiuni similare.

Cu toate că majoritatea sinapselor din creier sunt chimice, la nivelul sistemului nervos central sinapsele chimice și electrice pot coexista și interacționa. Transmiterea bidirecțională a impulsurilor la nivelul sinapselor electrice are rol în coordonarea activității unor grupuri mari de neuroni interconectați. De exemplu, sinapsele electrice pot detecta depolarizările simultane sub pragul de excitație dintr-un grup de neuroni interconectați; aceasta crește sensibilitatea neuronală și promovează descărcarea sincronă a unui grup de neuroni interconectați.

Conducerea „unidirecțională" la nivelul sinapselor chimice. Sinapsele chimice au o proprietate foarte importantă în transmiterea majorității impulsurilor nervoase: la nivelul lor, semnalele sunt transmise întotdeauna unidirecțional, de la neuronul care secretă neurotransmițătorul, denumit *neuron presinaptic*, către neuronul asupra căruia acționează neurotransmițătorul, denumit *neuron postsinaptic*. Acesta este *principiul conducerii unidirecționale* în sinapsele chimice și este semnificativ diferit de conducerea prin sinapse electrice, la nivelul cărora semnalele sunt adeseori transmise bidirecțional.

Mecanismul de conducere unidirecțională permite semnalelor să fie transmise spre regiuni specifice. Această modalitate de transmitere a semnalelor spre zone discrete și foarte bine delimitate atât la nivelul sistemului nervos, cât și la nivelul terminațiilor nervilor periferici, permite sistemului nervos să își îndeplinească numeroasele funcții legate de percepția senzațiilor, controlul motilității, memorie și multe altele.

ANATOMIA FUNCȚIONALĂ A SINAPSEI

În **Figura 46-6** este prezentat un *neuron motor anterior* tipic din coarnele anterioare ale măduvei spinării. Motoneuronul este alcătuit din trei părți principale: *soma*, care reprezintă corpul celular neuronal, un *axon* unic, care se extinde de la nivelul somei prin nervul periferic ce părăsește măduva spinării; și *dendritele*, care sunt proiecții ramificate multiple ale somei, ce se extind pe o distanță de până la 1 milimetru în zonele înconjurătoare ale măduvei spinării.

Pe suprafețele dendritelor și corpului celular ale unui motoneuron se găsesc între 10.000 și 200.000 de butoni sinaptici reuniți sub denumirea de *terminații presinaptice*, dintre care 80-95% se află la nivelul dendritelor și numai 5-20% la nivelul corpului celular. Terminațiile presinaptice reprezintă extremitățile fibrilelor nervoase cu originea la nivelul multor alți neuroni. O mare parte din terminațiile presinaptice sunt *excitatoare* - ceea ce înseamnă că secretă un neurotransmițător care stimulează neuronul postsinaptic. Alte terminații presinaptice sunt însă *inhibitoare* - secretă un neurotransmițător care inhibă neuronul postsinaptic.

Neuronii din alte zone ale măduvei spinării și creierului diferă de neuronii motori anteriori prin (1) dimensiunea corpului celular (somei); (2) lungimea, dimensiunea și numărul dendritelor, care variază de la zero până la mai mulți centimetri; (3) lungimea și dimensiunea axonului și (4)

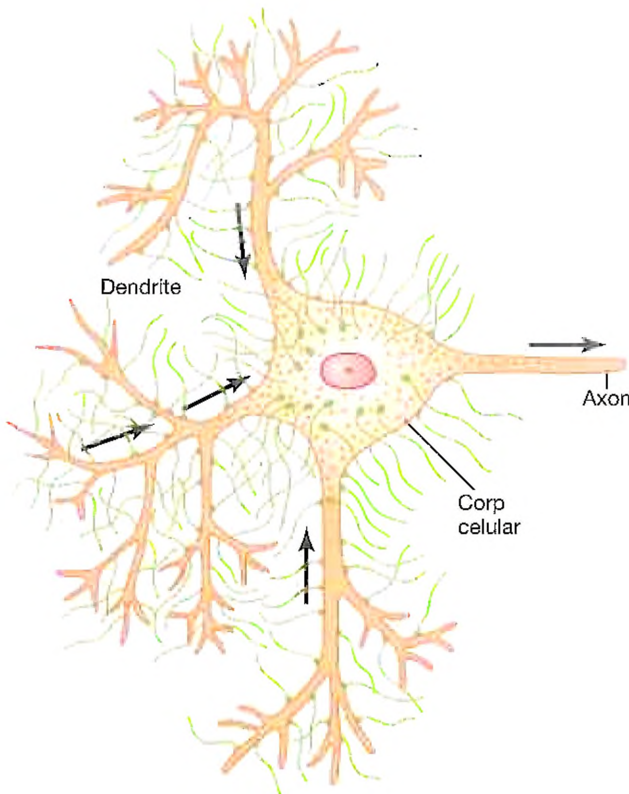


Figura 46-6. Motoneuron tipic din coarnele anterioare ale măduvei: sunt ilustrate terminațiile presinaptice de la nivelul dendritelor și corpului celular neuronal. Se remarcă axonul unic.

numărul terminațiilor presinaptice, care poate varia de la câteva până la 200.000. Din cauza acestor diferențe, neuronii din diferite părți ale sistemului nervos reacționează în diverse moduri la impulsurile aferente, îndeplinind astfel numeroase funcții diferite.

Terminațiile presinaptice. Studiile de microscopie electronică ale terminațiilor presinaptice indică faptul că acestea au o morfologie variată, însă majoritatea au aspectul unor proeminențe mici rotunde sau ovale, fiind denumite *proeminențe terminale, butoni, terminații axonale* sau *butoni sinaptici.*

În **Figura 46-5A** este ilustrată structura elementară a unei sinapse chimice, fiind evidențiată o singură terminație presinaptică de la nivelul suprafeței membranare a neuronului postsinaptic. Terminația presinaptică este separată de corpul neuronului postsinaptic printr-o *fantă sinaptică* cu dimensiunea de 200-300 angstromi. Terminația presinaptică are două structuri interne importante pentru funcția excitatoare sau inhibitoare a sinapsei: *veziculele cu neurotransmițător* și *mitocondriile.* Veziculele cu neurotransmițător conțin substanța cu rol în transmiterea impulsurilor nervoase, care atunci când este eliberată în fanta sinaptică *stimulează* sau *inhibă* neuronul postsinaptic - îl stimulează în cazul în care membrana acestuia conține *receptori excitatori* și îl inhibă dacă membrana conține *receptori inhibitori.* Mitocondriile produc adenozin trifosfat (ATP), substratul energetic pentru sinteza unor molecule noi de neurotransmițător.

Când un potențial de acțiune se propagă la nivelul unei terminații presinaptice, depolarizarea membranară determină golirea conținutului unui mic număr de vezicule în fanta sinaptică. Neurotransmițătorul eliberat determină modificarea imediată a permeabilității membranei neuronale postsinaptice, fapt ce conduce la excitația sau inhibiția neuronului postsinaptic, în funcție de caracteristicile receptorilor neuronali.

Mecanismul prin care un potențial de acțiune determină eliberarea neurotransmițătorilor din terminațiile presinaptice - rolul ionilor de calciu

Membrana terminației presinaptice este denumită *membrană presinaptică.* Aceasta conține numeroase *canale de calciu reglate electric.* Când un potențial de acțiune depolarizează membrana presinaptică, canalele de calciu se deschid și permit pătrunderea masivă a ionilor de calciu în terminația nervoasă. Cantitatea de neurotransmițător eliberată din terminație în fanta sinaptică este direct proporțională cu numărul ionilor de calciu care pătrund în celulă. Mecanismul precis prin care ionii de calciu determină eliberarea neurotransmițătorului nu este cunoscut, însă se presupune a fi următorul:

Odată cu pătrunderea în terminația presinaptică, ionii de calciu se leagă de molecule proteice speciale localizate pe fața internă a membranei presinaptice, denumite *situsuri de eliberare.* Legarea determină deschiderea situsurilor de eliberare, ceea ce permite unui mic număr de vezicule să elibereze (la fiecare potențial de acțiune) neurotransmițătorul conținut în fanta sinaptică. Fiecare veziculă care conține acetilcolină are între 2000 și 10.000 de molecule de acetilcolină, în fiecare terminație presinaptică fiind prezente suficiente vezicule pentru transmiterea unui număr cuprins între câteva sute și peste 10.000 de potențiale de acțiune.

Acțiunea neurotransmițătorului asupra neuronului postsinaptic – funcția „receptorilor proteici"

Membrana neuronului postsinaptic conține numeroși *receptori de natură proteică,* ilustrați în **Figura 46-5A.** Moleculele acestor receptori au două componente importante: (1) o *componentă de legare,* proeminentă în fanta sinaptică - la acest nivel este legat neurotransmițătorul provenit din terminațiile presinaptice - și (2) o *componentă intracelulară* care traversează complet membrana postsinaptică spre interiorul neuronului postsinaptic. Activarea receptorilor controlează deschiderea canalelor ionice de la nivelul celulei postsinaptice în două moduri: (1) *direct, prin canalele ionice,* care permit trecerea anumitor tipuri de ioni prin membrană sau (2) prin activarea unui sistem generator de *„mesageri secunzi",* acesta nefiind un canal ionic ci o moleculă proeminentă în citoplasmă și care activează una sau mai multe substanțe din interiorul

neuronului postsinaptic. Acești mesageri secunzi au rol în stimularea sau inhibarea unor funcții celulare specifice.

Receptorii neurotransmițătorilor care controlează în mod direct canalele ionice sunt adesea denumiți *receptori ionotropi*, iar receptorii care acționează prin intermediul sistemelor generatoare de mesageri secunzi sunt denumiți *receptori metabotropi*.

Canalele ionice. Canalele ionice de la nivelul membranei neuronului postsinaptic sunt de obicei de două tipuri: (1) *canale cationice*, care atunci când sunt deschise permit pasajul ionilor de sodiu, însă uneori permit și trecerea ionilor de potasiu și/sau de calciu și (2) *canale anionice*, care permit în principal pasajul ionilor de clor, însă permit și trecerea altor anioni în cantități foarte mici.

Canalele cationice pentru ionii de sodiu prezintă pe suprafața interioară sarcini negative. Aceste sarcini atrag în interiorul canalului ionii de sodiu încărcați pozitiv atunci când diametrul canalului crește până la o dimensiune mai mare decât cea a unui ion de sodiu hidratat. Însă aceleași sarcini negative *resping ionii de clor și alți anioni* și împiedică astfel pasajul acestora.

În cazul canalelor *anionice*, atunci când diametrul canalului crește prea mult, ionii de clor pătrund în canale, în timp ce ionii de sodiu, potasiu și calciu sunt blocați deoarece pasajul lor este împiedicat de dimensiunea prea mare a ionilor lor hidratați.

Se va vedea ulterior că în situațiile în care canalele cationice se deschid pentru a permite influxul ionilor pozitivi de sodiu, sarcinile electrice pozitive ale acestor ioni vor stimula neuronul. În consecință, un neurotransmițător care deschide canalele cationice este denumit *neurotransmițător excitator*. În mod contrar, deschiderea canalelor anionice permite pătrunderea în celulă a sarcinilor electrice negative, ceea ce conduce la inhibiția neuronului. De aceea, neurotransmițătorii care deschid aceste canale sunt denumiți *neurotransmițători inhibitori*.

Când un neurotransmițător activează un canal ionic, canalul se deschide de obicei într-o fracțiune de milisecundă; când neurotransmițătorul nu mai este prezent, canalul se închide la fel de rapid. Deschiderea și închiderea canalelor ionice asigură o modalitate pentru controlul foarte rapid al neuronilor postsinaptici.

Sistemul „mesagerilor secunzi" din neuronul postsinaptic. Numeroase funcții ale sistemului nervos - de exemplu memoria - necesită producerea unor modificări neuronale care să persiste timp îndelungat (de la câteva secunde până la câteva luni) după încetarea acțiunii neurotransmițătorului. Canalele ionice nu au capacitatea de a realiza aceste modificări pe termen lung, deoarece acestea se închid la câteva milisecunde după dispariția neurotransmițătorului. În numeroase cazuri însă, stimularea sau inhibiția neuronală prelungită sunt obținute prin

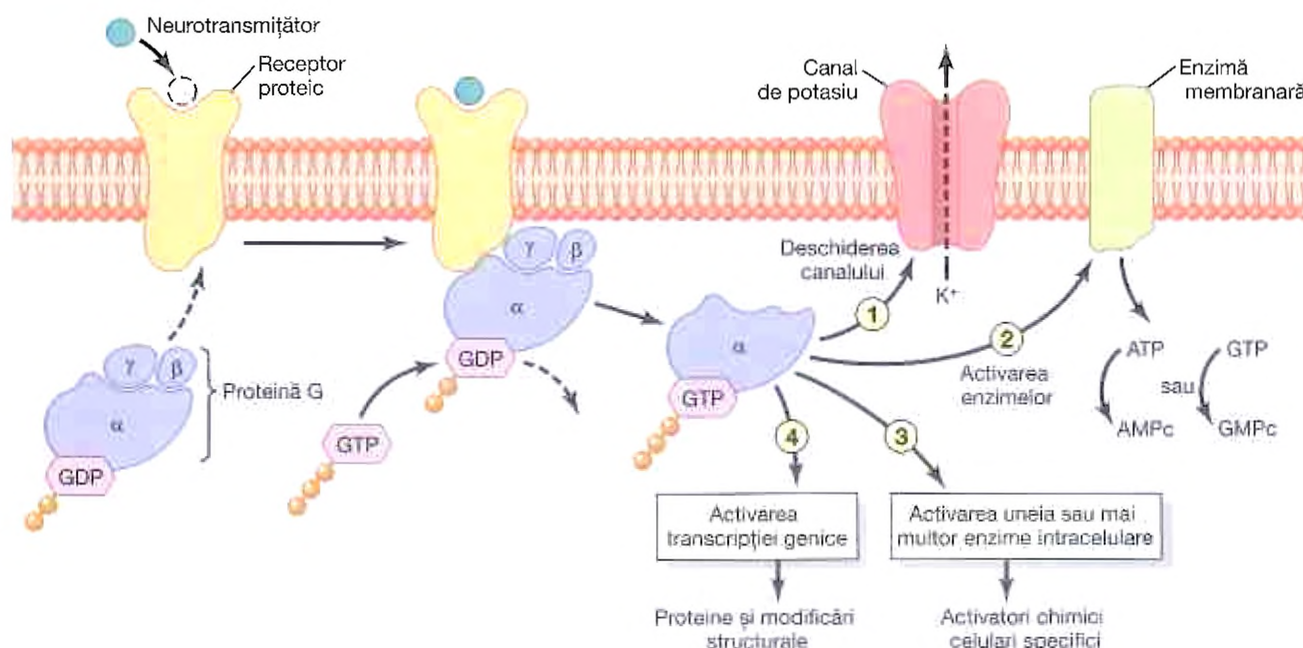


Figura 46-7. Sistemul generator de „mesageri secunzi", prin intermediul căruia un neurotransmițător eliberat de către un neuron poate activa un neuron succesiv prin modificarea receptorului care eliberează subunitatea alfa (α) activată a proteinei G în citoplasma acestuia din urmă. Sunt ilustrate patru efecte consecutive posibile: 1. deschiderea unui canal ionic la nivelul membranei celui de-al doilea neuron; 2. activarea unui sistem enzimatic localizat la nivelul membranei neuronale; 3. activarea unui sistem enzimatic intracelular; și/sau 4. activarea transcripției genice la nivelul celui de-al doilea neuron. Revenirea proteinei G în starea inactivă are loc atunci când guanozin trifosfatul (GTP) legat de subunitatea α este hidrolizat la guanozin difosfat (GDP) iar subunitățile β și γ sunt reatașate la subunitatea α.

activarea în interiorul neuronului postsinaptic a unui sistem chimic de „mesageri secunzi", acest sistem fiind responsabil de efectul prelungit.

Există mai multe tipuri de sisteme ale mesagerilor secunzi. Unul dintre cele mai frecvent întâlnite utilizează un grup de proteine denumite *proteine G*. În **Figura 46-7** este ilustrat un receptor membranar cuplat cu o proteină G. Proteina G inactivă se găsește liberă în citoplasmă și este alcătuită din guanozin difosfat (GDP) plus trei componente: o componentă alfa (α) care reprezintă porțiunea *activatoare* a proteinei G și componentele beta (β) și gamma (γ) atașate de componenta alfa. Atât timp cât proteina G este legată de GDP, aceasta rămâne inactivă.

Atunci când receptorul este activat de neurotransmițător, după propagarea unui impuls nervos, la nivelul receptorului au loc modificări conformaționale în urma cărora situsul de legare pentru proteina G este expus. Proteina G se leagă de porțiunea receptorului care proemină în interiorul celulei. Acest proces permite subunității α să elibereze GDP și simultan să lege guanozin trifosfatul (GTP) și să se separe de porțiunile β și γ ale proteinei G. Complexul format din subunitatea α și GDP devine astfel liber pentru a se deplasa în citoplasmă și a-și îndeplini numeroasele funcții, dependent de caracteristicile specifice ale fiecărui tip de neuron. În **Figura 46-7** sunt prezentate patru modificări care pot avea loc. Acestea sunt următoarele:

1. *Deschiderea unor canale ionice specifice localizate în membrana neuronului postsinaptic.* În partea superioară dreaptă a figurii este reprezentat un canal de potasiu care se deschide ca răspuns la acțiunea proteinei G; acest canal rămâne adeseori deschis un timp îndelungat, spre deosebire de canalele ionice activate direct care se închid rapid fără intervenția unui sistem de mesageri secunzi.
2. *Generarea de adenozin monofosfat ciclic (AMPc) sau guanozin monofosfat ciclic (GMPc) la nivelul neuronului.* Trebuie reamintit faptul că atât AMPc cât și GMPc pot activa în mod foarte specific diverse mecanisme metabolice neuronale prin care sunt inițiate răspunsuri chimice variate, inclusiv modificări pe termen lung ale structurii celulare, fapt care modifică excitabilitatea pe termen lung a neuronului.
3. *Activarea uneia sau mai multor enzime intracelulare.* Proteina G poate activa direct una sau mai multe enzime intracelulare. Aceste enzime pot îndeplini numeroase funcții celulare specifice.
4. *Activarea transcripției genice.* Acesta este unul dintre cele mai importante efecte ale activării sistemelor mesagerilor secunzi, deoarece transcripția genică poate conduce la formarea unor proteine noi la nivelul neuronului, modificând astfel sistemele metabolice sau structura celulară. Este bine cunoscut faptul că se produc modificări structurale la nivelul neuronilor activați, în special în timpul procesului de memorare pe termen lung.

Inactivarea proteinei G are loc atunci când GTP-ul legat de subunitatea α este hidrolizat la GDP. Aceasta determină separarea subunității α de proteina țintă, cu inactivarea consecutivă a sistemelor de mesageri secunzi, și combinarea subunității α cu subunitățile β și γ, astfel încât proteina G revine la starea inactivă.

Este evident faptul că activarea sistemelor mesagerilor secunzi de la nivel neuronal, indiferent dacă acestea sunt de tipul proteinelor G sau de alte tipuri, este extrem de importantă pentru modificarea caracteristicilor răspunsului pe termen lung al diferitelor căi neuronale. Acest subiect va fi tratat în detaliu în Capitolul 58, când se va discuta despre rolul sistemului nervos în procesul memoriei.

Receptorii excitatori sau inhibitori de la nivelul membranei postsinaptice

Atunci când sunt activați, unii receptori postsinaptici determină excitația neuronului postsinaptic, iar alții produc inhibiție. Prezența receptorilor inhibitori cât și a celor excitatori este importantă deoarece conferă un rol adițional sistemului nervos, permițând atât diminuarea cât și amplificarea acțiunilor acestuia.

Diferitele mecanisme moleculare și membranare utilizate de receptori pentru producerea excitației și inhibiției cuprind următoarele.

Excitația

1. *Deschiderea canalelor de sodiu pentru a permite pătrunderea unui număr mare de sarcini electrice pozitive în interiorul celulei postsinaptice.* Aceasta induce creșterea potențialului membranar intracelular spre valori pozitive, către nivelul prag pentru declanșarea excitației. Aceasta este practic cea mai utilizată modalitate de producere a excitației.
2. *Scăderea conducerii prin canalele de clor sau potasiu, sau prin ambele tipuri de canale.* În acest fel scade difuziunea ionilor de clor încărcați negativ dinspre exteriorul neuronului postsinaptic spre interiorul acestuia, sau scade difuziunea ionilor de potasiu încărcați pozitiv spre exteriorul celulei. În fiecare situație, efectul este reprezentat de creșterea electropozitivității interiorului membranei neuronale comparativ cu valoarea normală, fapt ce are un efect excitator.
3. *Diverse modificări ale metabolismului intern al neuronului postsinaptic, care conduc la stimularea activității celulare* sau, în unele situații, la creșterea numărului de receptori membranari excitatori sau scăderea numărului de receptori membranari inhibitori.

Inhibiția

1. *Deschiderea canalelor ionice de clor din membrana neuronului postsinaptic.* Este permisă astfel difuziunea rapidă a ionilor de clor încărcați negativ de la exteriorul neuronului postsinaptic spre interiorul acestuia, sarcinile negative fiind astfel transportate intracelular, cu creșterea consecutivă a electronegativității

Tabelul 46-1 Neurotransmițători cu moleculă mică și acțiune rapidă

Clasa I
Acetilcolină
Clasa II: Amine
Norepinefrină
Epinefrină
Dopamină
Serotonină
Histamină
Clasa III: Aminoacizi
Acid gamma-aminobutiric
Glicină
Glutamat
Aspartat
Clasa IV
Oxid nitric

interiorului membranei neuronale, fapt ce are un efect inhibitor.

2. *Creșterea conductanței ionilor de potasiu spre exteriorul neuronului.* Este permisă astfel difuziunea ionilor de potasiu încărcați pozitiv spre spațiul extracelular, fapt ce conduce la creșterea electronegativității intraneuronale, cu efect inhibitor.
3. *Activarea unor receptori cu funcție enzimatică* ce inhibă funcțiile metabolice celulare, ceea ce conduce la creșterea numărului de receptori sinaptici inhibitori sau la reducerea numărului de receptori excitatori.

SUBSTANȚE CHIMICE CU ROL DE TRANSMIȚĂTORI SINAPTICI

Au fost identificate mai mult de 50 de substanțe chimice cu rol de transmițători sinaptici. Multe dintre acestea sunt enumerate în **Tabelele 46-1** și **46-2**, care conțin două grupuri de transmițători sinaptici. Un grup este reprezentat de *neurotransmițători cu moleculă mică și acțiune rapidă.* Celălalt grup este alcătuit dintr-un număr mare *neuropeptide,* care au greutate moleculară mult mai mare și acționează de obicei mult mai lent.

Neurotransmițătorii cu moleculă mică și acțiune rapidă determină majoritatea răspunsurilor acute ale sistemului nervos, precum transmiterea informațiilor senzoriale la nivel cerebral și a impulsurilor motorii înapoi la nivelul mușchilor. Spre deosebire de aceștia, neuropeptidele au de obicei acțiune cu durată mai mare, precum modificarea pe termen lung a numărului receptorilor neuronali, deschiderea sau închiderea pe termen lung a anumitor canale ionice și probabil chiar modificarea pe termen lung a numărului de sinapse sau a dimensiunilor sinapselor.

Tabelul 46-2 Neuropeptide, neurotransmițători cu acțiune lentă sau factori de creștere

Hormoni eliberatori cu origine hipotalamică
Hormonul de eliberare a tirotropinei
Hormonul de eliberare a hormonului luteinizant
Somatostatina (factorul inhibitor al hormonului de creștere)
Peptide hipofizare
Hormonul adrenocorticotrop
β-Endorfina
α-MSH (hormonul alfa melanocitostimulator)
Prolactina
Hormonul luteinizant
Tirotropina
Hormonul de creștere
Vasopresina
Oxitocina
Peptide care acționează la nivel intestinal și cerebral
Leucin enkefalina
Metionin enkefalina
Substanța P
Gastrina
Colecistokinina
Peptidul intestinal vasoactiv (VIP)
Factorul de creștere a nervului
Factorul neurotrofic derivat din creier
Neurotensina
Insulina
Glucagonul
Peptide cu originea în alte țesuturi
Angiotensina II
Bradikinina
Carnosina
Peptide care induc somnul
Calcitonina

Neurotransmițătorii cu moleculă mică și acțiune rapidă

În majoritatea cazurilor, neurotransmițătorii cu moleculă mică sunt sintetizați în citosolul terminațiilor presinaptice și se acumulează prin transport activ în numeroase vezicule prezente la acest nivel. Ulterior, de fiecare dată când un potențial de acțiune ajunge la nivelul terminației presinaptice, câteva vezicule eliberează simultan neurotransmițătorul în fanta sinaptică. Evenimentul se produce la o milisecundă sau

mai puțin de la sosirea potențialului de acțiune, după cum a fost descris anterior. Acțiunea ulterioară a neurotransmițătorilor cu moleculă mică asupra receptorilor membranei postsinaptice se realizează de asemenea într-un interval de o milisecundă sau mai scurt. Cel mai frecvent, efectul constă în creșterea sau scăderea conductanței prin canalele ionice; un exemplu este creșterea conductanței pentru ionii de sodiu, ceea ce determină excitație, sau creșterea conductanței pentru ionii de potasiu sau de clor, ceea ce determină inhibiție.

Reciclarea veziculelor care conțin neurotransmițători cu moleculă mică. Veziculele care stochează și eliberează neurotransmițătorii cu moleculă mică sunt reciclate în permanență și utilizate în mod repetat. După fuziunea cu membrana sinaptică și eliberarea neurotransmițătorului, membrana veziculară devine inițial parte a membranei sinaptice. Totuși, după un interval de câteva secunde sau minute, regiunea membranară reprezentată de veziculă invaginează spre interiorul terminației presinaptice și se desprinde, formând o nouă veziculă. Noua membrană veziculară conține enzimele adecvate și proteinele de transport necesare pentru sinteza și/sau concentrarea intraveziculară a noilor molecule de neurotransmițător.

Acetilcolina este un neurotransmițător tipic cu moleculă mică, care se supune principiilor de sinteză și eliberare prezentate anterior. Acest neurotransmițător este sintetizat la nivelul terminației presinaptice din acetil coenzima A și colină, în prezența enzimei *colin-acetil-transferază*. Ulterior este transportat în vezicule specifice. Când veziculele eliberează acetilcolina în fanta sinaptică în timpul transmiterii impulsului nervos, acetilcolina este rapid scindată la acetat și colină de către enzima *colinesterază*, prezentă în rețeaua de proteoglicani care umple spațiul fantei sinaptice. În interiorul terminației presinaptice veziculele sunt reciclate; colina este transportată activ înapoi în terminația nervoasă unde este reutilizată pentru sinteza unor molecule noi de acetilcolină.

Caracteristicile unora dintre cei mai importanți neurotransmițători cu moleculă mică. *Acetilcolina* este secretată de neuroni localizați în numeroase regiuni ale sistemului nervos, însă cel mai specific de (1) terminațiile celulelor piramidale mari de la nivelul cortexului motor, (2) câteva tipuri diferite de neuroni din ganglionii bazali, (3) neuronii motori care inervează mușchii scheletici, (4) neuronii preganglionari ai sistemului nervos autonom, (5) neuronii postganglionari ai sistemului nervos parasimpatic și (6) unii dintre neuronii postganglionari ai sistemului nervos simpatic. În cele mai multe cazuri, acetilcolina are un efect stimulator; însă poate avea și efecte inhibitoare la nivelul anumitor terminații nervoase parasimpatice periferice, de exemplu inhibiția cordului realizată de nervii vagi.

Norepinefrina este secretată de terminațiile a numeroși neuroni ai căror corpi celulari sunt localizați în trunchiul cerebral și hipotalamus. În mod specific, neuronii care secretă norepinefrină localizați la nivelul *locus ceruleus* din punte trimit fibre nervoase spre arii cerebrale întinse pentru a contribui la controlul de ansamblu al activității și al stării de dispoziție, realizând de exemplu creșterea nivelului de alertă. În majoritatea acestor arii norepinefrina activează probabil receptori excitatori, însă în unele regiuni poate activa receptori inhibitori. De asemenea, norepinefrina este secretată și de majoritatea neuronilor postganglionari ai sistemului nervos simpatic, stimulând anumite organe și inhibând altele.

Dopamina este secretată de neuroni cu originea la nivelul substanței negre. Terminațiile acestor neuroni sunt localizate în special în regiunea striată a ganglionilor bazali. Efectul dopaminei este de obicei inhibitor.

Glicina este secretată în special în sinapsele de la nivelul măduvei spinării. Se consideră că aceasta acționează întotdeauna ca un neurotransmițător inhibitor.

GABA (acidul gamma-aminobutiric) este secretat de terminațiile nervoase de la nivelul măduvei spinării, cerebelului, ganglionilor bazali și al multor zone corticale. Se consideră că are întotdeauna efect inhibitor.

Glutamatul este secretat de terminațiile presinaptice ale multora dintre căile senzoriale care pătrund în sistemul nervos central, precum și în numeroase regiuni ale cortexului cerebral. Probabil că determină întotdeauna excitație.

Serotonina este secretată de nucleii mediani ai rafeului din trunchiul cerebral, ai căror axoni se proiectează în numeroase regiuni cerebrale și spinale, în special la nivelul coarnelor posterioare ale măduvei spinării și în hipotalamus. Serotonina acționează la nivelul măduvei spinării asemeni unui inhibitor al căilor de transmitere a durerii, iar acțiunea inhibitoare în regiunile superioare ale sistemului nervos central contribuie se pare la controlul stării de dispoziție și posibil la controlul somnului.

Oxidul nitric este secretat în special de terminațiile nervoase din zone ale creierului responsabile pentru comportament și pentru memoria pe termen lung. Acest neurotransmițător ar putea explica în viitor anumite funcții comportamentale și mnezice care până în prezent nu au fost elucidate. Oxidul nitric este diferit de alți neurotransmițători cu moleculă mică în ceea ce privește mecanismul de formare la nivelul terminației presinaptice și acțiunile asupra neuronului postsinaptic. Oxidul nitric nu este preformat și stocat în veziculele din terminațiile presinaptice, cum este cazul altor neurotransmițători. În schimb, este sintetizat aproape instantaneu când este necesar și difuzează spre exteriorul terminațiilor presinaptice într-un interval de câteva secunde, nefiind eliberat sub formă de pachete veziculare. Ulterior difuzează în neuronii postsinaptici din vecinătate. La nivelul neuronului postsinaptic nu alterează semnificativ potențialul de membrană, ci modifică pentru un interval de câteva secunde sau minute funcțiile metabolice intracelulare care influențează excitabilitatea neuronală.

Neuropeptidele

Neuropeptidele sunt sintetizate în mod diferit, iar acțiunile lor sunt de obicei lente și în anumite privințe semnificativ

diferite de acțiunile neurotransmițătorilor cu moleculă mică. Neuropeptidele nu sunt sintetizate în citosolul terminațiilor presinaptice. În schimb, sunt sintetizate de ribozomii corpului celular neuronal ca părți integrate ale unor molecule proteice mari.

Moleculele proteice pătrund în spațiile din interiorul reticulului endoplasmic al corpului celular și ulterior în aparatul Golgi, unde suferă două modificări: în primul rând, molecula proteică este scindată enzimatic în fragmente mai mici, dintre care unele reprezintă neuropeptide sau precursori ai acestora; în al doilea rând, aparatul Golgi înglobează neuropeptidele în vezicule mici cu neurotransmițător, eliberate în citoplasmă. Ulterior veziculele cu neurotransmițător sunt transportate în terminațiile fibrelor nervoase de *curenții citoplasmatici axonali*, deplasându-se lent, cu o rată de numai câțiva centimetri pe zi. În cele din urmă, aceste vezicule eliberează neurotransmițătorul la nivelul terminațiilor neuronale ca răspuns la potențiale de acțiune, în aceeași manieră ca și în cazul neurotransmițătorilor cu moleculă mică. Procesul se finalizează prin autoliza veziculei, care nu este reutilizată.

Datorită acestui mecanism complex de formare a neuropeptidelor, ele sunt eliberate în cantități mult mai mici în comparație cu neurotransmițătorii cu moleculă mică. Această situație este parțial compensată de faptul că neuropeptidele au în general o potență de o mie de ori mai mare decât neurotransmițătorii cu moleculă mică. O altă caracteristică importantă a neuropeptidelor este durata prelungită de acțiune a acestora. Unele dintre aceste acțiuni includ închiderea prelungită a canalelor de calciu, modificări de durată ale sistemului metabolic celular, activarea sau dezactivarea de lungă durată a unor gene specifice la nivel nuclear și/sau alterări prelungite ale numărului de receptori excitatori sau inhibitori. Unele dintre aceste acțiuni durează mai multe zile, însă altele pot persista luni sau ani. Funcțiile neuropeptidelor sunt departe de a fi descifrate complet.

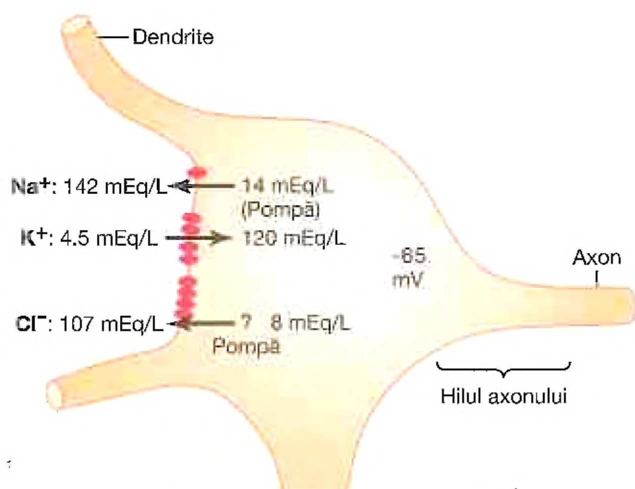


Figura 46-8. Distribuția ionilor de sodiu, potasiu și clor de-o parte și de alta a membranei corpului celular neuronal; originea potențialului membranar intracelular.

ASPECTE ELECTRICE ALE EXCITAȚIEI NEURONALE

Evenimentele electrice care se produc în timpul excitației neuronale au fost studiate în special în cazul motoneuronilor mari de la nivelul coarnelor anterioare ale măduvei spinării. De aceea, evenimentele descrise în următoarele câteva secțiuni se referă în special la acești neuroni. Cu excepția diferențelor cantitative, acestea sunt valabile și în cazul majorității celorlalți neuroni ai sistemului nervos.

Potențialul membranar de repaus al corpului celular neuronal. În **Figura 46-8** este prezentat copul celular (soma) al unui neuron motor spinal, fiind indicat un *potențial membranar de repaus* de aproximativ -65 milivolți. Acesta este mai puțin negativ decât potențialul de -90 milivolți întâlnit la nivelul fibrelor nervoase periferice mari și la nivelul fibrelor musculare scheletice; valoarea mai redusă a voltajului este importantă deoarece permite atât controlul pozitiv cât și controlul negativ al excitabilității neuronale. Cu alte cuvinte, scăderea voltajului la o valoare mai puțin negativă crește excitabilitatea membranei neuronale, în timp ce creșterea electronegativității scade excitabilitatea neuronală. Aceasta constituie baza celor două moduri de funcționare a neuronului - excitație sau inhibiție - după cum este explicat în detaliu în secțiunile următoare.

Diferențele de concentrație ionică de o parte și de alta a membranei corpului neuronal. În **Figura 46-8** sunt ilustrate și diferențele de concentrație între cele două fețe ale membranei corpului neuronal pentru cei trei ioni cu importanță majoră pentru funcția neuronală: ionii de sodiu, de potasiu și de clor. În partea superioară se observă că *în lichidul extracelular concentrația ionilor de sodiu este crescută* (142 mEq/L), iar *în spațiul intracelular este redusă* (14 mEq/L). Gradientul de concentrație al ionilor de sodiu este menținut de o pompă de sodiu puternică din membrana neuronală, care pompează continuu ioni de sodiu în exteriorul neuronului.

Figura 46-8 ilustrează și faptul că *ionii de potasiu se găsesc în concentrație mare în interiorul corpului neuronal* (120 mEq/L), însă *concentrația acestora este mică în lichidul extracelular* (4,5 mEq/L). Se observă prezența unei pompe de potasiu (cealaltă jumătate a pompei Na^+-K^+) care pompează ionii de potasiu spre interiorul celulei.

În **Figura 46-8** se observă faptul că *ionii de clor se găsesc în concentrație mare în lichidul extracelular* și *în concentrație redusă în interiorul neuronului*. Membrana este relativ permeabilă pentru ionii de clor și se pare că la acest nivel există o pompă de clor cu activitate redusă. Totuși, ionii se clor se află în concentrație redusă în interiorul neuronului deoarece la acest nivel potențialul este de -65 milivolți. Cu alte cuvinte, voltajul negativ respinge ionii de clor încărcați negativ, care sunt deplasați forțat spre exteriorul celulei prin

pori, până când concentrația acestora devine mult mai redusă în interiorul celulei decât la exterior.

După cum a fost prezentat în Capitolele 4 și 5, un potențial electric transmembranar se poate opune deplasării ionilor prin membrană în cazul care are polaritate și magnitudine corespunzătoare. Un potențial care se opune deplasării unui ion este denumit *potențial Nernst* pentru acel ion; ecuația este următoarea:

$$\text{EMF (mV)} = \pm 61 \times \log \left(\frac{\text{concentrația intracelulară}}{\text{concentrația extracelulară}} \right)$$

unde *EMF* este potențialul Nernst în milivolți la nivelul *suprafeței interne a membranei.* Potențialul va fi negativ (-) pentru ionii pozitivi și pozitiv (+) pentru ionii negativi.

Vom calcula acum potențialul Nernst care se opune deplasării fiecăruia dintre cele trei tipuri de ioni (sodiu, potasiu și clor) considerați separat.

Pentru diferența de concentrație a ionilor de sodiu prezentată în **Figura 46-8** (142 mEq/L la exterior și 14 mEq/L la interior), potențialul de membrană care se opune deplasării ionilor de sodiu prin canalele de sodiu este de +61 milivolți. Potențialul membranar real este însă de -65 mEq/L și nu de +61 milivolți. În consecință, ionii de sodiu care difuzează spre interiorul celulei sunt imediat pompați înapoi la exterior de pompa de sodiu, care menține astfel potențialul negativ de -65 milivolți la interiorul neuronului.

Pentru ionii de potasiu, concentrațiile sunt de 120 mEq/L în interiorul neuronului și de 4,5 mEq/L la exterior. Astfel poate fi calculat un potențial Nernst de -86 milivolți la interiorul neuronului, acesta fiind mult mai negativ decât potențialul de -65 milivolți prezent în realitate. În consecință, datorită concentrației intracelulare crescute a ionilor de potasiu, există o tendință netă a ionilor de potasiu de a difuza în afara neuronului, însă acesteia i se opune pomparea continuă a acestor ioni înapoi spre interior.

Nu în ultimul rând, gradientul pentru ionii de clor, de la 107 mEq/L în afara celulei la 8 mEq/L la interior, generează la interiorul neuronului un potențial Nernst cu valoarea de -70 milivolți, acesta fiind *ușor* mai negativ decât valoarea măsurată de -65 milivolți. În consecință, ionii de clor au tendința de a difuza foarte lent spre interiorul neuronului, însă cei care pătrund în celulă sunt îndepărtați spre exterior, probabil prin acțiunea unei pompe de clor.

Trebuie reținute valorile acestor trei potențiale Nernst, precum și direcția în care fiecare dintre tipurile de ioni tinde să difuzeze, deoarece aceste informații sunt importante atât pentru înțelegerea excitației cât și a inhibiției neuronului prin activarea sau inactivarea sinaptică a canalelor ionice.

Distribuția uniformă a potențialului electric în interiorul corpului neuronal. Interiorul corpului neuronal conține o soluție electrolitică ce are o conductanță înaltă, *lichidul intracelular* neuronal. Mai mult, diametrul corpului neuronal este mare (între 10 și 80 microni), fapt ce determină o rezistență aproape nulă la conducerea curentului electric între diferite zone ale interiorului corpului celular (somei). În consecință, orice modificare a potențialului la nivelul oricărei regiuni a lichidului intracelular va determina o modificare aproape egală a potențialului în toate celelalte puncte din interiorul somei (atât timp cât neuronul nu transmite un potențial de acțiune). Acesta este un principiu important, deoarece joacă un rol major în „sumația" semnalelor care pătrund în neuron din surse multiple, după cum se va vedea în secțiunile următoare ale acestui capitol.

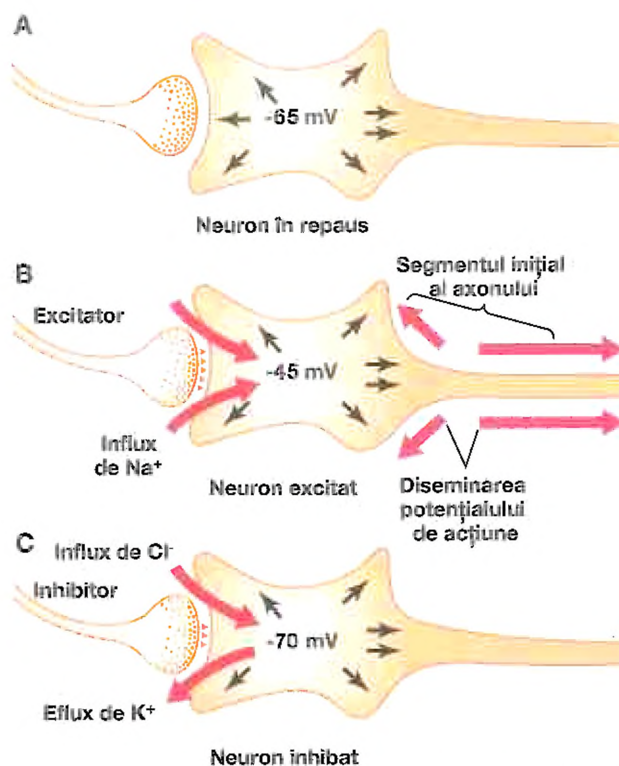


Figura 46-9. Trei stări ale unui neuron. **A,** *Neuron în repaus*, având potențialul intraneuronal normal de -65 milivolți. **B,** Neuron în *stare de excitație*, cu potențialul intraneuronal mai puțin negativ (-45 milivolți) datorită influxului de ioni de sodiu. **C,** Neuron în *stare de inhibiție*, având potențialul membranar intraneuronal mai negativ (-70 milivolți) datorită efluxului de ioni de potasiu, influxului de ioni de clor, sau ambelor.

Efectul excitației sinaptice asupra membranei postsinaptice - potențialul postsinaptic de excitație. În **Figura 46-9A** este prezentat un neuron în repaus pe suprafața căruia se află o terminație presinaptică neexcitată. Potențialul membranar de repaus în toate regiunile corpului neuronal este de -65 milivolți.

În **Figura 46-9B** este prezentată o terminație presinaptică ce a secretat un neurotransmițător excitator în fanta sinaptică dintre terminație și membrana neuronală. Neurotransmițătorul acționează asupra receptorilor membranari excitatori pentru a *crește permeabilitatea membranei pentru Na^+*. Deoarece există un gradient mare de concentrație pentru ionii de sodiu, precum și

electronegativitate crescută a interiorului neuronului, ionii de sodiu difuzează rapid spre spațiul intracelular.

Influxul rapid al ionilor de sodiu încărcați pozitiv spre interiorul neuronului neutralizează parțial negativitatea potențialului membranar de repaus. Astfel, în **Figura 46-9B**, potențialul membranar de repaus a crescut spre valori pozitive, de la -65 milivolți la -45 milivolți. Această creștere pozitivă peste valoarea normală de repaus - adică spre o valoare mai puțin negativă - este denumită *potențial postsinaptic de excitație* (EPSP = Excitatory Postsynaptic Potential), deoarece în cazul în care acest potențial crește suficient de mult spre valori pozitive, va declanșa un potențial de acțiune la nivelul neuronului postsinaptic, producând excitarea acestuia (în acest caz, EPSP este de +20 milivolți - ceea ce înseamnă că este cu 20 milivolți mai electropozitiv decât potențialul de repaus).

Descărcarea unei singure terminații presinaptice nu poate determina niciodată creșterea potențialului neuronal de la -65 milivolți până la -45 milivolți. O creștere de asemenea magnitudine necesită descărcarea simultană a numeroase terminații – între 40 și 80 pentru motoneuronii anteriori – simultan sau în succesiune rapidă. Aceasta se realizează printr-un proces numit *sumație*, discutat în detaliu în secțiunile următoare.

Generarea potențialelor de acțiune în segmentul inițial al axonului care părăsește neuronul - pragul excitației. Când EPSP crește suficient de mult spre valori pozitive, acesta atinge o valoare la care este inițiat un potențial de acțiune în neuron. Totuși, potențialul de acțiune nu debutează adiacent sinapselor excitatoare. În schimb, *este generat la nivelul segmentului inițial al axonului*, la locul de emergență din corpul neuronal. Motivul constă în faptul că membrana neuronală conține relativ puține canale de sodiu reglate electric, ceea ce îngreunează deschiderea de către EPSP a unui număr suficient de mare de astfel de canale necesar pentru declanșarea potențialului de acțiune. În schimb, *membrana segmentului inițial axonal* conține de șapte ori mai multe canale de sodiu reglate electric în comparație cu soma, ceea ce îi conferă capacitatea de a genera mult mai ușor un potențial de acțiune în comparație cu corpul celular neuronal. EPSP care va declanșa un potențial de acțiune la nivelul segmentului axonal inițial este cuprins între +10 și +20 milivolți. Această valoare este deosebită de cea de +30 sau +40 milivolți sau mai mare necesară pentru declanșarea potențialului de acțiune la nivelul somei.

După declanșarea potențialului de acțiune, acesta se deplasează spre periferie de-a lungul axonului dar și retrograd la nivelul somei. În unele cazuri, se poate deplasa retrograd și la nivelul dendritelor, însă nu al tuturor, deoarece acestea, ca și soma neuronală, conțin foarte puține canale de sodiu reglate electric și în consecință nu pot genera potențiale de acțiune. Astfel, conform **Figurii 46-9B**, *pragul* pentru excitația neuronală este de aproximativ -45 milivolți, ceea ce reprezintă un EPSP de +20 milivolți - altfel spus, cu 20 milivolți mai pozitiv decât potențialul neuronal normal de repaus, care are valoarea de -65 milivolți.

ASPECTE ELECTRICE ALE INHIBIȚIEI NEURONALE

Efectul sinapselor inhibitoare asupra membranei postsinaptice - potențialul postsinaptic de inhibiție. Sinapsele inhibitoare *deschid predominant canale de clor*, ceea ce permite pasajul facil al ionilor de clor. Pentru a înțelege modul în care neuronul postsinaptic este inhibat de sinapsele inhibitoare, trebuie reamintite noțiunile despre potențialul Nernst pentru ionii de clor. Valoarea calculată a acestui potențial a fost de -70 milivolți. Această valoare este mai negativă decât potențialul de -65 milivolți prezent în mod normal la interiorul membranei neuronale aflată în repaus. În consecință, deschiderea canalelor de clor permite deplasarea ionilor de clor încărcați negativ din lichidul extracelular spre spațiul intracelular, iar ca urmare potențialul feței membranare interne devine mai negativ decât în mod normal, apropiindu-se de valoarea de -70 milivolți.

Deschiderea canalelor de potasiu permite deplasarea ionilor de potasiu încărcați pozitiv spre exteriorul celulei, și în consecință potențialul membranar intern devine mai negativ decât în mod normal. Astfel, atât influxul ionilor de clor cât și efluxul ionilor de potasiu vor crește electronegativitatea intracelulară, fenomen denumit *hiperpolarizare*. Aceasta inhibă neuronul deoarece potențialul de membrană este mai negativ decât potențialul intracelular normal. De aceea, creșterea electronegativității peste nivelul potențialului membranar normal de repaus este denumită *potențial postsinaptic de inhibiție* (IPSP = inhibitory postsynaptic potential).

În **Figura 46-9C** este ilustrat efectul activării sinapselor inhibitoare asupra potențialului de membrană, activare care permite influxul ionilor de clor în celulă și/sau efluxul ionilor de potasiu spre exteriorul celulei, potențialul de membrană scăzând de la valoarea normală de -65 milivolți la valoarea

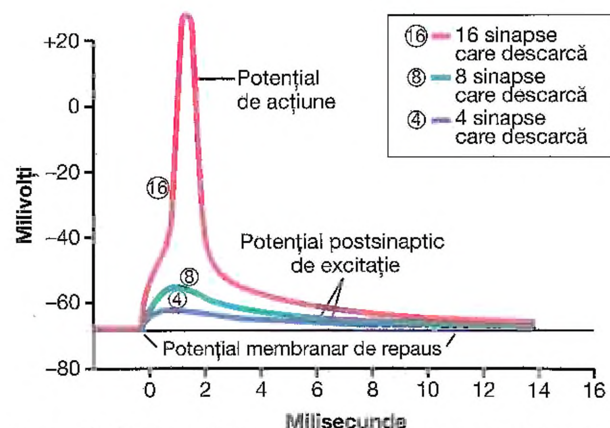


Figura 46-10. Potențiale postsinaptice de excitație: se observă faptul că descărcarea simultană a numai câteva sinapse nu generează un potențial suficient pentru inițierea unui potențial de acțiune, însă descărcarea simultană a numeroase sinapse determină creșterea potențialului până la pragul excitației și generează astfel un potențial de acțiune supraadăugat.

mai negativă de -70 milivolți. Această valoare este cu 5 milivolți mai negativă decât valoarea normală, astfel încât IPSP are valoarea de -5 milivolți, inhibând transmisia impulsului nervos prin sinapsa respectivă.

Inhibiția presinaptică

Pe lângă inhibiția produsă de sinapsele inhibitoare care acționează asupra membranei neuronale, denumită *inhibiție postsinaptică*, la nivelul terminațiilor presinaptice este întâlnit adeseori un alt tip de inhibiție declanșată de sosirea semnalului la nivelul sinapsei. Acest tip de inhibiție este denumit *inhibiție presinaptică*.

Inhibiția presinaptică este produsă prin eliberarea unei substanțe inhibitoare la suprafața externă a fibrelor nervoase presinaptice, înainte ca terminațiile nervoase să ajungă la nivelul neuronului postsinaptic. *De obicei, neurotransmițătorul inhibitor este GABA (acidul gamma-aminobutiric).* Acesta are un efect specific de deschidere a canalelor anionice, fiind astfel permisă difuziunea unor cantități mari de ioni de clor în terminația fibrei nervoase. Sarcinile negative ale acestor ioni inhibă transmiterea sinaptică deoarece acestea anulează o mare parte din efectul excitator al ionilor pozitivi de sodiu, care pătrund de asemenea la acest nivel în timpul potențialului de acțiune.

Inhibiția presinaptică se produce la nivelul a numeroase căi senzoriale ale sistemului nervos. De fapt, între fibrele nervoase senzoriale adiacente se realizează adeseori inhibiție reciprocă, ceea ce minimalizează propagarea laterală și combinarea impulsurilor la nivelul tracturilor senzoriale. Importanța acestui fenomen va fi discutată în capitolele următoare.

Evoluția în timp a potențialelor postsinaptice

Când o sinapsă excitatoare stimulează neuronul motor anterior, membrana neuronală devine înalt permeabilă pentru ionii de sodiu timp 1-2 milisecunde. În timpul acestui interval foarte scurt, suficienți ioni de sodiu difuzează rapid spre interiorul neuronului motor postsinaptic, ceea ce induce creșterea potențialului intraneuronal al acestuia cu câtiva milivolți, dând astfel naștere unui potențial postsinaptic de excitație (EPSP) reprezentat de curbele de culoare albastră și verde din **Figura 46-10**. Ulterior, acest potențial scade lent pe parcursul următoarelor 15 milisecunde, acesta fiind intervalul de timp necesar pentru difuziunea excesului de sarcini pozitive în afara neuronului excitat și restabilirea potențialului transmembranar normal de repaus.

În cazul IPSP se produce un efect total opus; cu alte cuvinte, sinapsa inhibitoare crește permeabilitatea membranei pentru ionii de potasiu sau de clor (sau pentru ambele tipuri de ioni) pentru un interval de 1-2 milisecunde, ceea ce reduce potențialul intraneuronal la o valoare mai negativă decât în mod normal, dând astfel naștere unui IPSP. Acest potențial dispare de asemenea după un interval de aproximativ 15 milisecunde.

Alte tipuri de neurotransmițători pot stimula sau inhiba neuronul postsinaptic pentru perioade mult mai lungi de timp - sute de milisecunde sau chiar secunde, minute sau ore. Această situație este întâlnită predominant în cazul anumitor tipuri de neuropeptide.

„Sumația spațială" în neuroni - pragul declanșării potențialului de acțiune

Stimularea suprafeței neuronale realizată de o singură terminație presinaptică nu produce aproape niciodată excitație neuronală. Aceasta se explică prin faptul că o singură terminație presinaptică eliberează o cantitate de neurotransmițător suficientă numai pentru apariția unui EPSP de 0,5-1 milivolți, în loc de 10-20 milivolți necesari în mod normal pentru atingerea pragului de excitare.

Însă, de obicei sunt stimulate simultan numeroase terminații presinaptice. Chiar dacă aceste terminații sunt răspândite pe o suprafață întinsă a neuronului, efectele lor se pot *suma*; cu alte cuvinte, efectele se pot combina astfel încât să producă excitație neuronală. A fost evidențiat anterior faptul că modificarea potențialului în orice punct din interiorul somei determină o modificare de aproape aceeași amplitudine a potențialului în tot restul somei. Acest fapt se datorează conductivității electrice foarte mari din interiorului corpului celular neuronal. În consecință, pentru fiecare sinapsă excitatoare care se descarcă simultan, potențialul total intrasomal devine mai pozitiv cu 0,5-1 milivolți. Când EPSP devine suficient de mare, se atinge *pragul pentru declanșarea impulsului nervos* și apare spontan un potențial de acțiune la nivelul segmentului axonal inițial. Această situație este prezentată în **Figura 46-10**. Potențialul postsinaptic din partea inferioară a figurii a fost produs de stimularea simultană a 4 sinapse; următorul potențial, cu amplitudine crescută, a fost generat în urma stimulării a 8 sinapse; un EPSP și mai mare a fost produs prin stimularea a 16 sinapse. În final, pragul de descărcare a fost atins, astfel încât la nivelul axonului a fost generat un potențial de acțiune.

Efectul de sumație a potențialelor postsinaptice simultane prin activarea unor terminații multiple localizate la nivelul unei arii întinse a suprafeței membranei neuronale este denumit *sumație spațială*.

„Sumația temporală" determinată de descărcări succesive ale unei terminații presinaptice

La fiecare descărcare a unei terminații presinaptice, neurotransmițătorul eliberat deschide canalele membranare timp de aproximativ 1 milisecundă. Însă potențialele postsinaptice modificate persistă până la 15 milisecunde după închiderea canalelor membranei sinaptice. În consecință, o altă deschidere a acelorași canale poate amplifica potențialul postsinaptic până la un nivel și mai mare, iar cu cât rata de stimulare este mai rapidă, cu atât mai mare va deveni potențialul postsinaptic. Astfel, descărcările succesive ale unei singure terminații presinaptice se pot adăuga una la alta în cazul în care se produc suficient de rapid; cu alte cuvinte, se pot „suma". Acest tip de sumație este denumit *sumație temporală*.

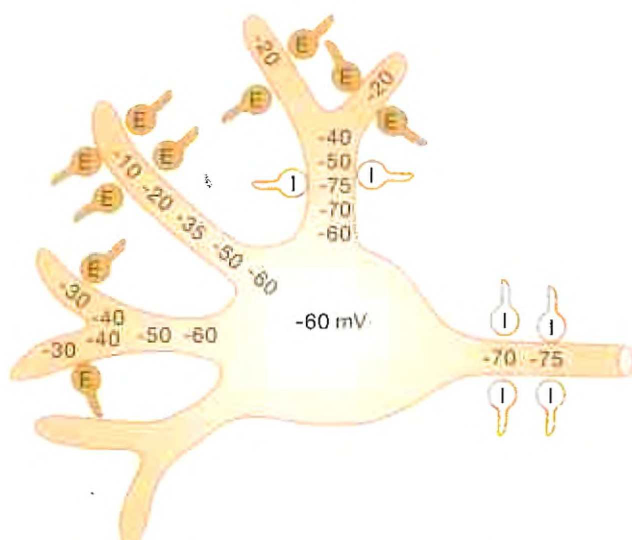


Figura 46-11. Stimularea unui neuron de către terminațiile presinaptice localizate la nivelul dendritelor, observându-se conducerea descrescătoare a potențialelor electrotonice de excitație (E) la nivelul celor două dendrite din partea stângă și inhibiția (I) excitației dendritice la nivelul dendritei din partea superioară a figurii. Este ilustrat și efectul intens al sinapselor inhibitoare la nivelul segmentului inițial al axonului.

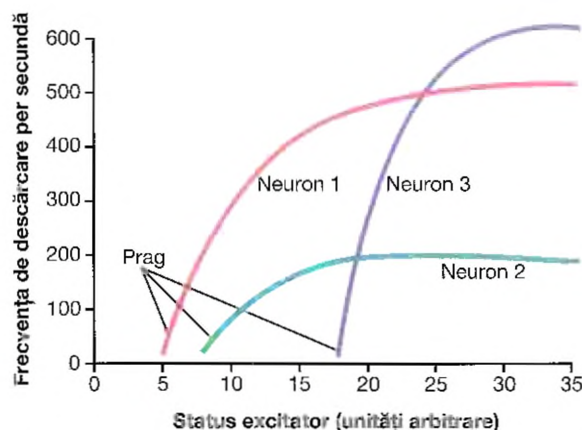


Figura 46-12. Caracteristicile răspunsului unor diverse tipuri de neuroni la diferite niveluri ale stării de excitație.

Sumația simultană a potențialelor postsinaptice de inhibiție și de excitație. În cazul în care un IPSP tinde să *scadă* potențialul de membrană spre valori mai negative, în timp ce un EPSP tinde să îl *crească* simultan, aceste două efecte se pot anula reciproc total sau parțial. Astfel, în cazul în care un neuron este excitat de un EPSP, un semnal inhibitor provenit de la o altă sursă poate reduce potențialul postsinaptic până la o valoare mai mică decât pragul pentru excitație, oprind astfel activitatea neuronului.

„Facilitarea" neuronală

Adeseori potențialele postsinaptice sumate sunt excitatoare, însă nu cresc suficient de mult încât să atingă pragul pentru activarea neuronului postsinaptic. În această situație, neuronul este *facilitat*. Cu alte cuvinte, potențialul său de membrană se găsește mai aproape de pragul pentru declanșarea potențialului de acțiune decât în mod normal, dar nu a atins încă acest prag. În consecință, un alt semnal excitator care ajunge la nivelul neuronului de la o altă sursă poate activa neuronul foarte ușor. Semnale difuze de la nivelul sistemului nervos facilitează adeseori grupuri mari de neuroni, astfel încât aceștia pot răspunde rapid și ușor la semnale care sosesc de la alte surse.

EXCITAȚIA NEURONILOR REALIZATĂ DE FUNCȚII SPECIALE ALE DENDRITELOR

Suprafața mare de excitație asigurată de dendrite. Dendritele neuronilor motori anteriori se extind de la nivelul corpului celular neuronal în toate direcțiile pe o distanță cuprinsă între 500 și 1000 microni. Acestea pot primi semnale dintr-o regiune vastă din jurul neuronului motor. În acest fel se creează posibilitatea sumației unor semnale provenite din numeroase fibre nervoase presinaptice separate.

De asemenea, este important faptul că între 80 și 95% din toate terminațiile presinaptice ale neuronilor motori anteriori se termină la nivelul dendritelor, spre deosebire de 5-20% care se termină la nivelul corpului neuronal. În consecință, o proporție importantă a excitației este asigurată de semnale transmise la nivelul dendritelor.

Majoritatea dendritelor nu pot transmite potențiale de acțiune - însă acestea pot transmite semnale în interiorul aceluiași neuron prin conducere electrotonică. Majoritatea dendritelor nu pot transmite potențialele de acțiune, deoarece membranele lor conțin relativ puține canale de sodiu reglate electric, astfel încât pragurile lor de stimulare sunt prea mari pentru generarea potențialelor de acțiune. Însă aceste dendrite *transmit semnale* către corpul celular neuronal *în mod electrotonic*. Transmiterea electrotonică a curentului reprezintă propagarea directă a curentului electric prin conducerea ionilor în lichidele din interiorul dendritelor, fără generarea unor potențiale de acțiune. Stimularea (sau inhibiția) neuronului realizată de acest curent are caracteristici speciale - după cum este prezentat în continuare.

Scăderea conducerii electrotonice la nivelul dendritelor - efectul excitator (sau inhibitor) mai accentuat exercitat de sinapsele din apropierea corpului celular. În **Figura 46-11** sunt prezentate numeroase sinapse excitatoare și inhibitoare de la nivelul dendritelor unui neuron. La nivelul celor două dendrite din partea stângă, efectul excitator este exercitat în apropierea extremităților acestora; se observă nivelurile ridicate ale EPSP de la aceste extremități - altfel spus, se observă potențialele de membrană *mai puțin negative* din aceste zone. O mare parte din EPSP se pierde însă înainte de a

ajunge la nivelul somei, deoarece dendritele sunt lungi, iar membranele acestora sunt subțiri și cel puțin parțial permeabile pentru ionii de potasiu și clor, astfel încât curentul electric „se scurge" din ele. În consecință, înainte de ajungerea potențialelor de excitație la nivelul somei, o mare parte a potențialului este pierdută prin difuziune la nivel membranar. Scăderea potențialului de membrană pe măsură ce acesta se propagă electrotonic de-a lungul dendritelor spre somă este denumită *conducere descrescătoare.*

Cu cât o sinapsă excitatoare se află la o distanță mai mare față de somă, cu atât gradul descreșterii va fi mai mare, astfel încât semnalul excitator care va ajunge la nivelul somei va fi proporțional redus. De aceea, sinapsele localizate în apropierea somei au un efect mult mai pronunțat în ceea ce privește stimularea sau inhibiția neuronală în comparație cu cele localizate la distanță.

Sumația excitației și inhibiției la nivelul dendritelor. Dendrita din partea superioară a **Figurii 46-11** este stimulată atât de sinapse excitatoare cât și de sinapse inhibitoare. La extremitatea acesteia există un EPSP puternic, însă în apropierea somei sunt două sinapse inhibitoare care acționează asupra aceleiași dendrite. Aceste sinapse inhibitoare generează un voltaj hiperpolarizant care anulează complet efectul excitator și care determină un grad redus de inhibiție prin conducere electrotonică spre corpul neuronal. Astfel, dendritele pot suma potențialele postsinaptice de excitație și de inhibiție în mod similar corpului celular neuronal. De asemenea, în figură sunt prezentate mai multe sinapse inhibitoare localizate la nivelul butonului axonal și al segmentului axonal inițial. Această localizare asigură o inhibiție deosebit de puternică, deoarece efectul direct de creștere a pragului pentru excitație se exercită exact în zona în care potențialul de acțiune este generat în mod normal.

RELAȚIA DINTRE STAREA DE EXCITAȚIE A NEURONULUI ȘI RATA DE GENERARE A IMPULSURILOR NERVOASE

„Starea de excitație" a unui neuron reprezintă gradul de stimulare a neuronului respectiv. În cazul în care la un moment dat nivelul stimulării neuronale este mai mare decât nivelul inhibiției, atunci neuronul se află în *stare de excitație.* În mod contrar, când inhibiția este mai accentuată decât excitația, atunci neuronul se află în *stare de inhibiție.*

Când starea de excitație a unui neuron crește dincolo de pragul excitației, neuronul va genera în mod repetat potențiale de acțiune atât timp cât starea de excitație rămâne la nivelul respectiv. În **Figura 46-12** sunt prezentate răspunsurile a trei tipuri de neuroni în funcție de nivelurile diferite ale stării de excitație. Se observă că neuronul 1 are un prag foarte redus pentru stimulare, în timp ce neuronul 3 are un prag foarte ridicat. De asemenea, neuronul 2 are cea mai scăzută rată de descărcare, în timp ce neuronul 3 are cea mai ridicată rată de descărcare.

Unii neuroni de la nivelul sistemului nervos central se descarcă în mod continuu, deoarece starea lor normală de excitație depășește valoarea prag. Frecvența de descărcare a acestora poate fi crescută și mai mult prin creșterea suplimentară a stării de excitație. Frecvența poate fi redusă, sau descărcarea poate fi complet oprită, în cazul în care neuronul primește impulsuri inhibitoare. Astfel, neuronii răspund în mod diferit, au diferite praguri de stimulare și au frecvențe maxime de descărcare foarte variate. Acestea sunt motivele pentru care este importantă existența unei game variate de neuroni care manifestă numeroase tipuri de răspunsuri, necesare pentru a îndeplini funcțiile atât de variate ale sistemului nervos.

CARACTERISTICI SPECIALE ALE TRANSMITERII SINAPTICE

Epuizarea transmiterii sinaptice. Când sinapsele excitatoare sunt stimulate repetitiv într-un ritm rapid, numărul descărcărilor neuronului postsinaptic este inițial foarte mare, însă rata descărcărilor devine progresiv mai mică în milisecundele sau secundele următoare. Acest fenomen este denumit *epuizarea* transmiterii sinaptice.

Epuizarea este o caracteristică extrem de importantă a funcției sinaptice, deoarece atunci când unele arii ale sistemului nervos sunt hiperstimulate, epuizarea conduce după un timp la scăderea excitabilității lor ridicate. De exemplu, epuizarea este probabil cea mai importantă modalitate prin care hiperexcitabilitatea cerebrală din timpul unei crize epileptice este redusă și astfel criza încetează. Ca urmare, apariția epuizării este un mecanism de protecție împotriva activității neuronale excesive. Acest aspect este discutat detaliat în Capitolul 47, care descrie circuitele neuronale reverberante.

Mecanismul epuizării sinaptice este reprezentat în special de epuizarea completă sau parțială a depozitelor de neurotransmițător de la nivelul terminațiilor presinaptice. Terminațiile excitatoare ale multor neuroni pot stoca o cantitate suficientă de neurotransmițător pentru a genera numai aproximativ 10.000 de potențiale de acțiune, iar neurotransmițătorul poate fi epuizat în numai câteva secunde sau câteva minute de stimulare rapidă. O parte a epuizării se datorează probabil și altor doi factori: (1) inactivarea progresivă a multora dintre receptorii membranari postsinaptici și (2) alterarea lentă a concentrațiilor ionice din interiorul neuronului *postsinaptic.*

Efectul acidozei sau alcalozei asupra transmiterii sinaptice. Majoritatea neuronilor sunt foarte sensibili la variațiile pH-ului lichidelor interstițiale înconjurătoare. *În mod normal, alcaloza determină creșterea considerabilă a excitabilității neuronale.* De exemplu, o creștere a pH-ului sângelui arterial de la valoarea normală de 7,4 la 7,8-8 determină adeseori crize epileptice din cauza excitabilității crescute a unora sau a tuturor neuronilor cerebrali. Această situație poate fi demonstrată solicitând unei persoane cu predispoziție la crize epileptice să hiperventileze. Hiperventilația elimină dioxidul de carbon și astfel determină

creșterea pentru scurt timp a pH-ului sangvin, ceea ce poate precipita o criză epileptică.

În mod contrar, *acidoza deprimă semnificativ activitatea neuronală*; o reducere a pH-ului de la 7,4 la valori mai mici de 7 determină de obicei instalarea comei. De exemplu, în cazul diabetului zaharat decompensat sau al acidozei uremice, coma se produce aproape invariabil.

Efectele hipoxiei asupra transmiterii sinaptice. Excitabilitatea neuronală este de asemenea înalt dependentă de un aport adecvat de oxigen. Întreruperea aportului de oxigen pentru numai câteva secunde poate conduce la abolirea completă a excitabilității unor neuroni. Această situație apare atunci când fluxul sangvin cerebral este întrerupt temporar, deoarece după 3-7 secunde se instalează starea de inconștiență.

Efectul medicamentelor asupra transmiterii sinaptice. Este cunoscut faptul că numeroase medicamente cresc excitabilitatea neuronală, iar altele o reduc. De exemplu, *cafeina, teofilina* și *teobromina*, care se găsesc în cafea, ceai și respectiv cacao, determină *creșterea* excitabilității neuronale, probabil prin reducerea pragului de excitație al neuronilor.

Stricnina este unul dintre agenții cei mai bine cunoscuți care cresc excitabilitatea neuronilor. Aceasta nu acționează însă prin reducerea pragului neuronal de excitație; în schimb, *inhibă acțiunea unor neurotransmițători cu acțiune inhibitoare*, în special efectul inhibitor al glicinei la nivelul măduvei spinării. În consecință, efectele neurotransmițătorilor excitatori devin preponderente, iar neuronii sunt stimulați atât de intens încât încep să prezinte descărcări repetitive foarte rapide, concretizate în producerea unor spasme musculare tonice severe.

Majoritatea anestezicelor cresc pragul de excitație al membranei neuronale, determinând astfel reducerea transmiterii sinaptice în numeroase regiuni ale sistemului nervos. Deoarece anestezicele au liposolubilitate înaltă, s-a considerat că unele dintre acestea ar putea modifica proprietățile fizice ale membranelor neuronale, astfel încât acestea devin mai puțin responsive la agenții excitatori.

Întârzierea sinaptică. În timpul transmiterii unui impuls nervos de la un neuron presinaptic către un neuron postsinaptic, există un anumit interval de timp în care (1) neurotransmițătorul este eliberat de terminația presinaptică, (2) difuzează la nivelul membranei neuronului postsinaptic, (3) acționează asupra receptorilor membranari, (4) activarea receptorului determină modificarea permeabilității membranare și (5) difuziunea intracelulară a ionilor de sodiu determină creșterea EPSP până la un nivel suficient de mare pentru declanșarea unui potențial de acțiune. Intervalul *minim* necesar pentru derularea tuturor acestor evenimente, chiar atunci când sunt activate simultan numeroase sinapse excitatoare, este de aproximativ 0,5 milisecunde. Acest interval de timp este denumit *întârziere sinaptică*. Neurofiziologii pot măsura întârzierea *minimă* între sosirea simultană a unor impulsuri nervoase aferente la nivelul unor neuroni și generarea ulterioară a unor impulsuri nervoase eferente. Prin măsurarea întârzierii sinaptice se poate estima numărul de neuroni din circuit.

Bibliografie

Alberini CM: Transcription factors in long-term memory and synaptic plasticity. Physiol Rev 89:121, 2009.

Ariel P, Ryan TA: New insights into molecular players involved in neurotransmitter release. Physiology (Bethesda) 27:15, 2012.

Ben-Ari Y, Gaiarsa JL, Tyzio R, Khazipov R: GABA: a pioneer transmitter that excites immature neurons and generates primitive oscillations. Physiol Rev 87:1215, 2007.

Chadderton P, Schaefer AT, Williams SR, Margrie TW: Sensory-evoked synaptic integration in cerebellar and cerebral cortical neurons. Nat Rev Neurosci 15:71, 2014.

Clarke LE, Barres BA: Emerging roles of astrocytes in neural circuit development. Nat Rev Neurosci 14:311, 2013.

Gassmann M, Bettler B: Regulation of neuronal GABA(B) receptor functions by subunit composition. Nat Rev Neurosci 13:380, 2012.

Jacob TC, Moss SJ, Jurd R: GABA(A) receptor trafficking and its role in the dynamic modulation of neuronal inhibition. Nat Rev Neurosci 9:331, 2008.

Kandel ER: The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. Science 294:1030, 2001.

Kavalali ET, Jorgensen EM: Visualizing presynaptic function. Nat Neurosci 17:10, 2014.

Kerchner GA, Nicoll RA: Silent synapses and the emergence of a postsynaptic mechanism for LTP. Nat Rev Neurosci 9:813, 2008.

Klein R: Bidirectional modulation of synaptic functions by Eph/ephrin signaling. Nat Neurosci 12:15, 2009.

Lisman JE, Raghavachari S, Tsien RW: The sequence of events that underlie quantal transmission at central glutamatergic synapses. Nat Rev Neurosci 8:597, 2007.

O'Rourke NA, Weiler NC, Micheva KD, Smith SJ: Deep molecular diversity of mammalian synapses: why it matters and how to measure it. Nat Rev Neurosci 13:365, 2012.

Paoletti P, Bellone C, Zhou Q: NMDA receptor subunit diversity: impact on receptor properties, synaptic plasticity and disease. Nat Rev Neurosci 14:383, 2013.

Pereda AE: Electrical synapses and their functional interactions with chemical synapses. Nat Rev Neurosci 15:250, 2014.

Sala C, Segal M: Dendritic spines: the locus of structural and functional plasticity. Physiol Rev 94:141, 2014.

Sigel E, Steinmann ME: Structure, function, and modulation of GABA(A) receptors. J Biol Chem 287:40224, 2012.

Sjöström PJ, Rancz EA, Roth A, Häusser M: Dendritic excitability and synaptic plasticity. Physiol Rev 88:769, 2008.

Spruston N: Pyramidal neurons: dendritic structure and synaptic integration. Nat Rev Neurosci 9:206, 2008.

Tyagarajan SK, Fritschy JM: Gephyrin: a master regulator of neuronal function? Nat Rev Neurosci 15:141, 2014.

van den Pol AN: Neuropeptide transmission in brain circuits. Neuron 76:98, 2012.

Receptorii somatosenzoriali, circuitele neuronale specializate în procesarea informației

Percepția semnalelor de la nivelul propriului organism, precum și a celor provenite din mediul înconjurător este mediată de un sistem complex de receptori somatosenzoriali care detectează stimuli precum atingerea, sunetul, lumina, durerea, frigul și căldura. Scopul acestui capitol este discutarea mecanismelor elementare prin care acești receptori transformă stimulii senzoriali în impulsuri nervoase transportate ulterior spre sistemul nervos central și procesate la nivelul acestuia.

TIPURI DE RECEPTORI SOMATOSENZORIALI ȘI STIMULII DETECTAȚI DE ACEȘTIA

Tabelul 47-1 cuprinde enumerarea și clasificarea a cinci tipuri principale de receptori somatosenzoriali: (1) *mecanoreceptori*, care detectează compresia mecanică sau întinderea receptorului sau a țesuturilor adiacente receptorului; (2) *termoreceptori*, care detectează modificări ale temperaturii, unii receptori detectând frigul iar alții căldura; (3) *nociceptori* (receptori pentru durere), care detectează leziunile produse la nivel tisular, fie acestea de natură fizică sau chimică; (4) *receptori electromagnetici*, care detectează lumina la nivelul retinei; și (5) *chemoreceptori*, care detectează gustul la nivelul cavității bucale, mirosul la nivelul cavității nazale, nivelul de oxigen din sângele arterial, osmolalitatea lichidelor organismului, concentrația dioxidului de carbon și alți factori care au legătură cu chimia organismului.

În acest capitol este discutată funcția unor tipuri specifice de receptori, în special a mecanoreceptorilor periferici, pentru a ilustra unele dintre principiile care stau la baza funcționării receptorilor. Alte categorii de receptori sunt discutate în capitole diferite, în relație cu sistemele somatosenzoriale pe care le deservesc. În **Figura 47-1** sunt prezentate unele tipuri de mecanoreceptori prezenți la nivelul tegumentului sau în țesuturile profunde.

SENSIBILITATEA DIFERENȚIALĂ A RECEPTORILOR

Prima întrebare care necesită răspuns este „în ce mod detectează fiecare tip de receptor diferitele tipuri de stimuli senzoriali?" Răspunsul este „prin *sensibilitate diferențială*". Altfel spus, fiecare tip de receptor este foarte sensibil la un tip de stimul pentru care este proiectat și este aproape neresponsiv la alte tipuri de stimuli senzoriali. Astfel, celulele cu bastonașe și cu conuri de la nivelul retinei sunt foarte responsive la lumină, însă sunt aproape complet neresponsive la valori normale ale căldurii, frigului și presiunii de la nivelul globilor oculari, sau la modificările chimice ale sângelui. Osmoreceptorii de la nivelul nucleilor supraoptici din hipotalamus detectează variații foarte fine ale osmolalității lichidelor organismului, însă nu s-a dovedit niciodată faptul că aceștia ar răspunde la sunete. Nu în ultimul rând, receptorii pentru durere de la nivel tegumentar nu sunt aproape niciodată stimulați de niveluri obișnuite de atingere sau presiune, însă devin hiperactivi în momentul în care stimulii tactili devin suficient de puternici încât să producă leziuni ale țesuturilor.

Modalitate de senzație – principiul „căii specializate"

Fiecare dintre principalele tipuri de senzații percepute de ființa umană – durere, atingere, văz, auz și așa mai departe - este denumită *modalitate* de senzație. Percepția acestor modalități diferite de senzație este urmată de transmiterea unor impulsuri pe calea fibrelor nervoase. Așadar, cum se explică specificitatea fibrelor nervoase de a transmite diferite modalități de senzație?

Răspunsul constă în faptul că fiecare tract nervos se proiectează într-o regiune specifică a sistemului nervos central, iar tipul de senzație percepută în momentul stimulării unei fibre nervoase este determinat de regiunea sistemului nervos în care se proiectează fibra respectivă. De exemplu, în cazul în care este stimulată o fibră nervoasă pentru durere, persoana percepe durere indiferent de tipul stimulului care excită fibra. Stimulul poate fi curentul electric, supraîncălzirea fibrei, zdrobirea fibrei sau stimularea terminației nervoase pentru durere de către leziuni tisulare. În toate aceste cazuri este percepută durere. De asemenea, în cazul în care o fibră tactilă este stimulată prin excitația electrică a unui receptor tactil sau prin orice altă modalitate, persoana percepe atingere, deoarece fibrele tactile se proiectează în zone cerebrale specifice pentru sensibilitatea tactilă. În mod similar, fibrele de la nivelul retinei se proiectează în cortexul vizual, fibrele de la nivelul organului auditiv se proiectează în cortexul auditiv, iar fibrele pentru sensibilitatea termică se proiectează în ariile corticale corespunzătoare sensibilității termice.

Această specificitate a fibrelor nervoase de a transmite o singură modalitate de senzație este denumită *principiul căii specializate*.

Tabelul 47-1 Clasificarea receptorilor senzoriali

I. Mecanoreceptori

- Sensibilitățile tactile cutanate (epiderm și derm)
  - Terminații nervoase libere
  - Terminații nervoase dilatate
    - Discuri Merkel
    - Plus alte variante
  - Terminații în evantai (ramificate)
  - Terminații Ruffini
  - Terminații încapsulate
    - Corpusculi Meissner
    - Corpusculi Krause
  - Organul terminal al firului de păr
- Sensibilități tisulare profunde
  - Terminații nervoase libere
  - Terminații nervoase dilatate
  - Terminații în evantai (ramificate)
    - Terminații Ruffini
  - Terminații încapsulate
    - Corpusculi Pacini
    - Plus alte variante
  - Terminații nervoase la nivel muscular
    - Fusuri musculare
    - Receptori tendinoși Golgi
- Receptori auditivi
  - Receptori cohleari
- Receptori pentru echilibru
  - Receptori vestibulari
- Receptori pentru presiunea arterială
  - Baroreceptori ai sinusurilor carotidiene și aortici

II. Termoreceptori

- Rece
  - Receptori pentru rece
- Cald
  - Receptori pentru căldură

III. Nociceptori

- Pentru durere
  - Terminații nervoase libere

IV. Receptori electromagnetici

- Pentru vedere
  - Bastonașe
  - Conuri

V. Chemoreceptori

- Pentru gust
  - Receptori ai mugurilor gustativi
- Pentru miros
  - Receptori ai epiteliului olfactiv
- Pentru oxigenul arterial
  - Receptori aortici și ai glomusului carotidian
- Pentru osmolalitate
  - Neuroni din nucleii supraoptici sau din apropierea lor
- Pentru CO_2 sangvin
  - Receptori din interiorul sau de pe suprafața bulbului rahidian, aortici și ai glomusurilor carotidiene
- Pentru glucoza sangvină, aminoacizi, acizi grași
  - Receptori la nivelul hipotalamusului

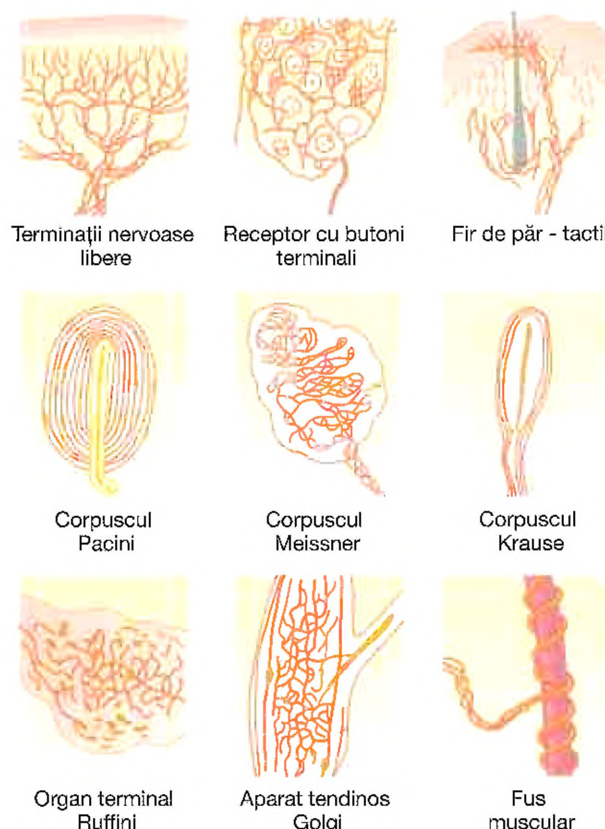


Figura 47-1. Diverse tipuri de terminații nervoase somatosenzoriale.

TRANSFORMAREA STIMULILOR SENZORIALI ÎN IMPULSURI NERVOASE

CURENȚI ELECTRICI LOCALI LA NIVELUL TERMINAȚIILOR NERVOASE – POTENȚIALE DE RECEPTOR

Toți receptorii somatosenzoriali au o caracteristică în comun. Oricare ar fi tipul de stimul care îi excită, efectul imediat este modificarea potențialului electric membranar al receptorului. Variația acestui potențial este denumită *potențial de receptor*.

Mecanismele potențialelor de receptor. Există numeroase modalități de stimulare a receptorilor, care conduc la generarea unor potențiale de receptor: (1) prin deformarea mecanică a receptorului, care întinde membrana receptorului și deschide canale ionice; (2) prin atașarea unei substanțe chimice la nivelul membranei receptorului, care determină de asemenea deschiderea unor canale ionice; (3) prin modificarea temperaturii la nivelul membranei receptorului, eveniment care modifică permeabilitatea membranară; sau (4) prin efectele radiației electromagnetice, de exemplu prin acțiunea luminii la nivelul receptorilor vizuali ai retinei, care modifică în mod direct sau indirect caracteristicile membranare ale receptorului și permite transportul ionilor prin canalele membranare.

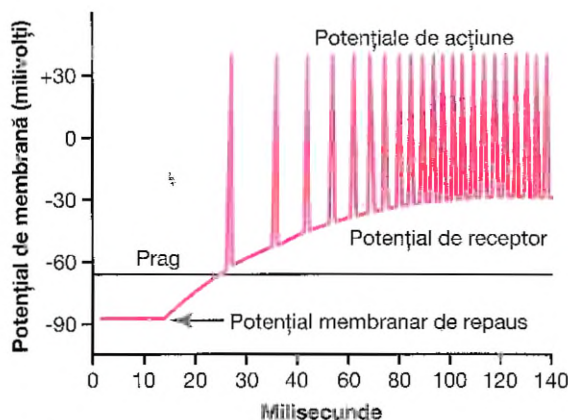


Figura 47-2. Relația între potențialul de receptor și potențialele de acțiune atunci când potențialul de receptor crește peste nivelul prag.

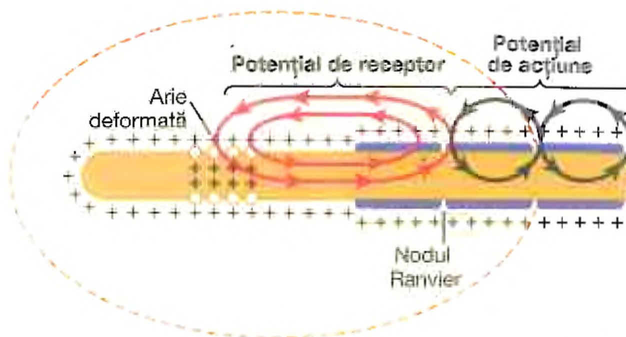


Figura 47-3. Excitația unei fibre nervoase somatosenzoriale de către un potențial de receptor generat la nivelul unui corpuscul Pacini. (*Modificat după Loëwenstein WR: Excitation and inactivation in a receptor membrane. Ann N Y Acad Sci 94:510,1961.*)

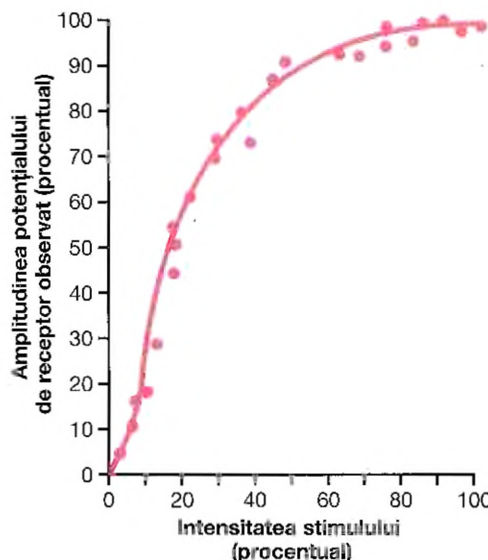


Figura 47-4. Relația dintre amplitudinea potențialului de receptor și intensitatea stimulului mecanic aplicat la nivelul unui corpuscul Pacini. (*După Loëwenstein WR: Excitation and inactivation in a receptor membrane. Ann N Y Acad Sci 94:510, 1961.*)

Se constată că aceste patru modalități de stimulare a receptorilor corespund în general diferitelor tipuri cunoscute de receptori somatosenzoriali. În toate cazurile, cauza principală a modificării potențialului de membrană este reprezentată de variația permeabilității membranare a receptorului, care permite ionilor să difuzeze mai mult sau mai puțin ușor prin membrană, modificând astfel *potențialul transmembranar.*

Amplitudinea maximă a potențialului de receptor. Amplitudinea maximă a majorității potențialelor de receptor este de aproximativ 100 milivolți, însă acest nivel este atins numai atunci când intensitatea stimulului senzorial este foarte mare. Voltajul este aproape același cu cel înregistrat în cazul potențialelor de acțiune și este întâlnit de asemenea când permeabilitatea membranei devine maximă pentru ionii de sodiu.

Relația dintre potențialul de receptor și potențialele de acțiune. Când potențialul de receptor crește la nivelul fibrei nervoase atașate receptorului peste *pragul* pentru generarea potențialelor de acțiune, se produc potențiale de acțiune, după cum este ilustrat în **Figura 47-2**. Se observă că *frecvența potențialului de acțiune* crește proporțional cu creșterea potențialului de receptor peste nivelul prag.

POTENȚIALUL DE RECEPTOR AL CORPUSCULULUI PACINI – UN EXEMPLU DE FUNCȚIONARE A RECEPTORILOR

În **Figura 47-1** este redată structura anatomică a corpusculului Pacini. Se observă că acesta are o fibră nervoasă situată central. În jurul fibrei nervoase se găsesc numeroase straturi capsulare concentrice, astfel încât exercitarea unei compresii în orice punct de pe suprafața externă a corpusculului va determina elongarea, indentarea sau deformarea fibrei centrale.

Figura 47-3 ilustrează numai fibra centrală a corpusculului Pacini, după ce toate straturile capsulare cu excepția unuia au fost îndepărtate. Se constată că extremitatea fibrei centrale situată în interiorul capsulei este nemielinizată, însă fibra devine mielinizată (teaca de mielină este colorată în albastru în această figură) înainte de a părăsi corpusculul pentru a intra în componența fibrei nervoase senzitive periferice.

În **Figura 47-3** este ilustrat și mecanismul prin care un potențial de receptor este generat la nivelul corpusculului Pacini. Analizând porțiunea fibrei care a fost deformată prin compresia corpusculului, se remarcă faptul că la nivelul membranei s-au deschis canalele ionice, astfel încât ionii de sodiu încărcați pozitiv pot difuza spre interiorul fibrei. În acest fel, interiorul fibrei devine electropozitiv, ceea ce reprezintă „potențialul de receptor". Acest potențial generează un *circuit local* de curent, indicat prin săgeți, care se propagă de-a lungul fibrei nervoase. La primul nod Ranvier, care se găsește în interiorul capsulei corpusculului Pacini, curentul depolarizează membrana fibrei, ceea ce declanșează potențiale de acțiune tipice transmise de-a lungul fibrei spre sistemul nervos central.

Relația dintre intensitatea stimulului și potențialul de receptor. În **Figura 47-4** este ilustrată variația amplitudinii potențialului de receptor generat de compresia mecanică crescută progresiv (creșterea „intensității stimulului") și aplicată experimental asupra zonei centrale a unui corpuscul Pacini. Se observă faptul că inițial amplitudinea crește rapid, însă ulterior viteza creșterii devine progresiv mai redusă pe măsură ce intensitatea stimulului crește.

În schimb, *frecvența potențialelor de acțiune repetitive* transmise de la nivelul receptorilor somatosenzoriali crește aproximativ proporțional cu creșterea potențialului de receptor. Asociind acest principiu cu datele din **Figura 47-4**, se constată că stimularea foarte intensă a receptorului produce o creștere adițională din ce în ce mai redusă a numărului potențialelor de acțiune. Acesta este un principiu deosebit de important care se aplică tuturor receptorilor somatosenzoriali. În consecință, receptorul este sensibil la o stimulare senzorială foarte fină, dar nu atinge o rată maximală de descărcare decât în momentul în care gradul stimulării este extrem. În acest fel receptorul poate avea o gamă foarte largă de răspunsuri, de la foarte slabe până la extrem de intense.

ADAPTAREA RECEPTORILOR

O altă caracteristică a tuturor receptorilor somatosenzoriali este *adaptarea* parțială sau completă a acestora la orice stimul constant după o perioadă de timp. Altfel spus, când este aplicat un stimul senzorial continuu, receptorul răspunde la început prin generarea de impulsuri nervoase cu frecvență ridicată, iar ulterior frecvența se reduce progresiv până când în final rata potențialelor de acțiune scade la valori foarte reduse sau descărcarea neuronului încetează complet.

În **Figura 47-5** este ilustrată adaptarea tipică a anumitor tipuri de receptori. Se observă că un corpuscul Pacini se adaptează extrem de rapid, iar receptorii firelor de păr se adaptează după aproximativ 1 secundă, în timp ce unii receptori de la nivelul capsulelor articulare și al fusului muscular se adaptează lent.

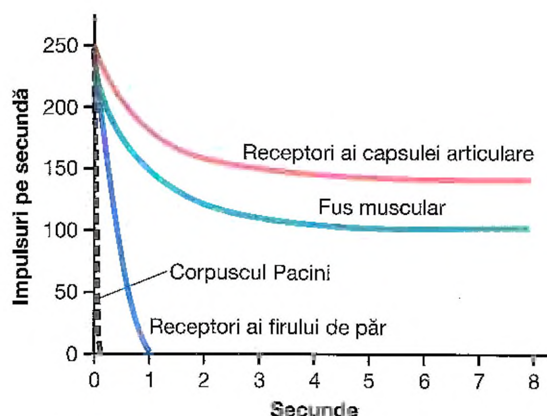


Figura 47-5. Adaptarea diferitelor tipuri de receptor: unii receptori prezintă adaptare rapidă, iar alții adaptare lentă.

Mai mult, unii receptori somatosenzoriali se adaptează într-o măsură mai mare decât alții. De exemplu, corpusculul Pacini se adaptează complet (generarea potențialelor de acțiune încetează) după câteva sutimi de secundă, iar receptorii de la baza firelor de păr se adaptează complet după o secundă sau mai mult. Există probabilitatea ca toți ceilalți *mecanoreceptori* să se adapteze aproape complet, însă unii dintre aceștia după câteva ore sau zile, motiv pentru care sunt denumiți receptori „neadaptativi". Intervalul cel mai lung măsurat pentru adaptarea completă a unui mecanoreceptor este de aproximativ 2 zile, acesta fiind timpul de adaptare pentru numeroși baroreceptori carotidieni și aortici; unii fiziologi consideră însă că acești baroreceptori specializați nu se adaptează complet niciodată. Unii receptori de alt tip decât mecanic – de exemplu, chemoreceptorii și receptorii pentru durere - probabil nu se adaptează complet niciodată.

Mecanisme de adaptare a receptorilor. Mecanismul adaptării unui receptor este diferit pentru fiecare tip de receptor, în același mod în care apariția unui potențial de receptor este o trăsătură individuală. De exemplu, la nivelul globului ocular, celulele cu bastonașe și cu conuri se adaptează prin modificarea concentrațiilor substanțelor chimice fotosensibile (aspect discutat în Capitolul 51).

În cazul mecanoreceptorilor, receptorul cel mai bine studiat este corpusculul Pacini. La nivelul acestui receptor adaptarea se realizează în două moduri. În primul rând, corpusculul Pacini este o structură vâsco-elastică, astfel încât atunci când la nivelul unei fețe a corpusculului este aplicată brusc o forță de deformare, aceasta este transmisă instantaneu de componenta vâscoasă a corpusculului direct spre zona corespunzătoare a fibrei nervoase centrale, generând astfel un potențial de receptor. După câteva sutimi de secundă lichidul din interiorul corpusculului se redistribuie, astfel încât potențialul de receptor nu mai poate fi generat. În concluzie, potențialul de receptor apare la debutul compresiei, însă dispare după o fracțiune de secundă, chiar dacă persistă compresia.

Al doilea mecanism de adaptare a corpusculului Pacini, mult mai lent, este reprezentat de un proces denumit *acomodare*, care are loc la nivelul fibrei nervoase. Altfel spus, chiar dacă fibra nervoasă centrală ar continua să fie distorsionată, extremitatea fibrei se „acomodează" treptat la acest stimul. Aceasta este probabil consecința „inactivării" progresive a canalelor de sodiu din membrana fibrei nervoase, ceea ce înseamnă că influxul ionilor de sodiu prin aceste canale determină închiderea lor treptată, efect care se produce în cazul tuturor (sau majorității) canalelor de sodiu membranare, după cum a fost explicat în Capitolul 5.

Probabil că aceleași două mecanisme generale de adaptare sunt valabile și pentru celelalte tipuri de mecanoreceptori. Altfel spus, adaptarea se realizează parțial prin reajustări ale structurii receptorului și parțial prin acomodarea de tip electric realizată la nivelul terminației fibrilei nervoase.

Receptorii cu adaptare lentă detectează continuu intensitatea stimulului – receptorii „tonici". Receptorii care se adaptează lent continuă să transmită impulsuri spre

cortex atât timp cât stimulul este prezent (sau cel puțin timp de mai multe minute sau ore). În consecință, acești receptori informează permanent cortexul asupra stării generale a organismului și a relației acestuia cu mediul înconjurător. De exemplu, impulsurile provenite de la fusurile musculare și de la aparatul tendinos Golgi informează sistemul nervos asupra statusului contracției musculare și asupra sarcinii tendonului muscular în fiecare moment.

Alți receptori cu adaptare lentă sunt (1) receptorii maculari de la nivelul aparatului vestibular, (2) receptorii pentru durere, (3) baroreceptorii arteriali și (4) chemoreceptorii carotidieni și aortici.

Deoarece receptorii cu adaptare lentă continuă să transmită informații timp de mai multe ore, sau chiar zile, aceștia sunt denumiți receptori *tonici*.

Receptorii cu adaptare rapidă detectează variații ale intensității stimulului – receptorii „de frecvență", receptorii „de mișcare" sau receptorii „fazici". Receptorii care se adaptează rapid nu pot fi utilizați pentru transmiterea unui semnal continuu, deoarece aceștia sunt stimulați numai atunci când intensitatea stimulului se modifică. Cu toate acestea, ei reacționează puternic *în timpul producerii unei modificări.* Ca urmare, acești receptori sunt denumiți receptori *de frecvență*, receptori *de mișcare* sau receptori *fazici.* Astfel, în cazul corpusculului Pacini, presiunea aplicată brusc asupra țesutului excită receptorul pentru câteva milisecunde, iar ulterior excitația ia sfârșit chiar dacă presiunea continuă să fie aplicată. Însă după un timp, când exercitarea presiunii încetează, corpusculul transmite un alt semnal. Cu alte cuvinte, corpusculul Pacini deține un rol foarte important în informarea sistemului nervos asupra deformărilor tisulare rapide, însă nu are niciun rol în transmiterea informațiilor despre condițiile constante în care se găsește organismul.

Funcția predictivă a receptorilor de frecvență. În cazul în care se cunoaște rata cu care se produce o anumită modificare a stării corpului, poate fi prevăzută starea viitoare a organismului, după câteva secunde sau câteva minute. De exemplu, receptorii canalelor semicirculare ale aparatului vestibular de la nivelul urechii interne detectează rata cu care capul începe să se întoarcă atunci când o persoană aleargă pe un traseu în curbă. Utilizând această informație, individul poate prevedea gradul cu care se va întoarce în următoarele 2 secunde și își poate ajusta mișcarea picioarelor *din timp* pentru a nu-și pierde echilibrul. Similar, receptorii localizați în articulații sau în vecinătatea acestora ajută la detectarea vitezei de mișcare a diferitelor regiuni ale corpului. De exemplu, în timpul alergării, informații de la nivelul receptorilor de frecvență articulari permit sistemului nervos să prevadă locul în care se vor afla membrele inferioare în orice moment al secundei următoare. Astfel, este posibilă transmiterea unor semnale motorii adecvate spre mușchii membrelor inferioare pentru a realiza anticipat toate corecțiile necesare ale poziției, astfel încât persoana să nu cadă. Alergarea devine imposibilă în cazul pierderii acestei funcții predictive.

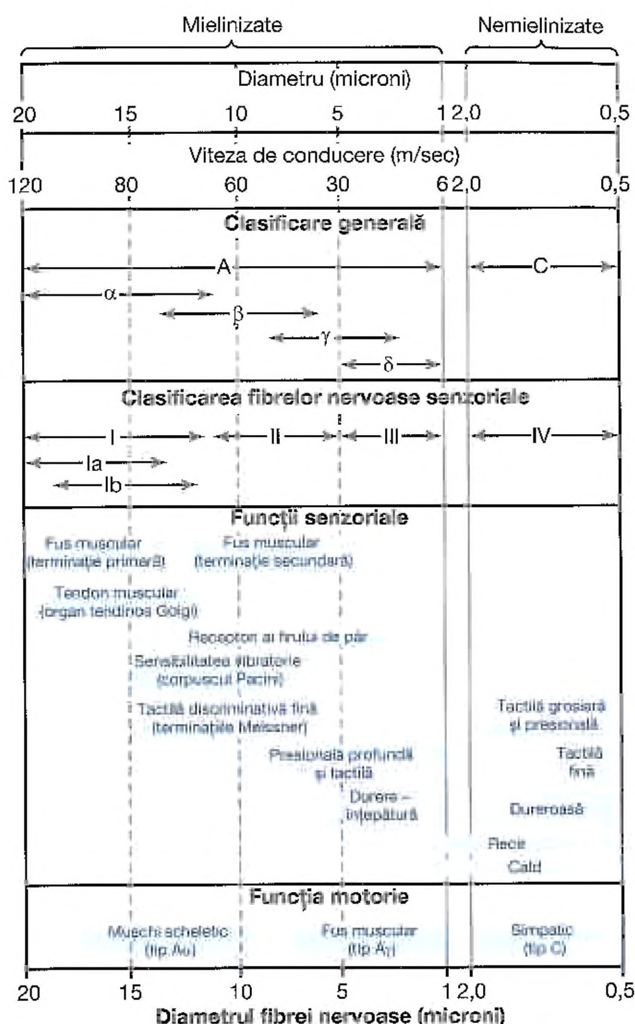


Figura 47-6. Clasificările fiziologice și funcțiile fibrelor nervoase.

Fibre nervoase care transmit diferite tipuri de semnale și clasificarea lor fiziologică

Anumite impulsuri aferente sau eferente ale sistemului nervos central trebuie transmise extrem de rapid, deoarece în caz contrar informația ar fi inutilă. Un exemplu în acest sens este reprezentat de semnalele senzoriale care informează creierul despre poziția membrelor inferioare în fiecare fracțiune de secundă în timpul alergării. La extrema cealaltă, unele tipuri de informație senzorială (de exemplu durerea prelungită) nu trebuie să fie transmise rapid, astfel încât pentru această funcție sunt suficiente fibre nervoase cu conducere lentă. După cum este indicat în **Figura 47-6**, fibrele nervoase au dimensiuni foarte variabile, cu diametrul între 0,5 și 20 de microni - cu cât diametrul este mai mare, cu atât viteza de conducere crește. Intervalul vitezelor de conducere este cuprins între 0,5 și 120 m/sec.

Clasificarea generală a fibrelor nervoase. În **Figura 47-6** este prezentată o „clasificare generală" și o „clasificare senzorială" a diferitelor tipuri de fibre nervoase. În clasificarea generală, fibrele sunt împărțite în tipurile A și C, iar fibrele de tip A sunt subîmpărțite în fibre de tip α, β, γ și δ.

Fibrele de tip A sunt fibrele tipice mari și medii, *mielinizate*, ale nervilor spinali. Fibrele de tip C sunt fibre *nemielinizate* mici care conduc impulsurile nervoase cu viteze mici. Fibrele de tip C cuprind mai mult de jumătate dintre fibrele somatosenzoriale din majoritatea nervilor periferici, precum și toate fibrele nervoase vegetative postganglionare.

Dimensiunile, vitezele de conducere și funcțiile diferitelor tipuri de fibre nervoase sunt de asemenea prezentate în **Figura 47-6**. Se observă că unele fibre mielinizate mari pot transmite impulsurile nervoase cu viteze de până la 120 m/sec, ceea ce înseamnă parcurgerea într-o secundă a unei distanțe mai mari decât lungimea unui teren de fotbal. În schimb, fibrele cu diametrul cel mai mic transmit impulsurile cu viteze de numai 0,5 m/sec, fiind necesare aproximativ 2 secunde pentru ca un impuls de la nivelul halucelui să ajungă la măduva spinării.

Clasificarea alternativă utilizată de specialiștii în fiziologie somatosenzorială. Anumite tehnici de înregistrare au făcut posibilă separarea fibrelor de tip Aα în două subgrupuri; totuși, aceleași tehnici de înregistrare nu pot diferenția cu ușurință fibrele Aβ de cele Aγ. De aceea, specialiștii în fiziologie somatosenzorială utilizează frecvent următoarea clasificare.

Grupul Ia. Fibre provenite de la nivelul terminațiilor anulospirale ale fusurilor musculare (cu diametrul mediu de aproximativ 17 microni; acestea sunt fibrele de tip Aα în clasificarea generală).

Grupul Ib. Fibre cu originea la nivelul organelor tendinoase Golgi (cu diametrul mediu de aproximativ 16 microni; acestea sunt de asemenea fibre de tip Aα).

Grupul II. Fibre cu originea la nivelul receptorilor tactili cutanați pentru atingerile fine și la nivelul terminațiilor în buchet ale fusurilor musculare (cu diametrul mediu de aproximativ 8 microni; acestea sunt fibre de tip Aβ și Aγ în clasificarea generală).

Grupul III. Fibre care transmit informații termice, tactile protopatice și senzații dureroase acute (sensibilitatea la înțepătură) (cu diametrul mediu de aproximativ 3 microni; în clasificarea generală acestea sunt fibre de tip Aδ).

Grupul IV. Fibre nemielinizate care transmit durerea, pruritul, sensibilitatea termică și sensibilitatea tactilă grosieră (cu diametrul între 0,5 și 2 microni; în clasificarea generală acestea sunt fibre de tip C).

TRANSMITEREA SEMNALELOR DE DIFERITE INTENSITĂȚI LA NIVELUL TRACTURILOR NERVOASE – SUMAȚIA SPAȚIALĂ ȘI SUMAȚIA TEMPORALĂ

Una dintre caracteristicile fiecărui semnal care trebuie transmis este intensitatea acestuia - de exemplu, intensitatea durerii. Diferitele grade de intensitate sunt transmise prin utilizarea unui număr mai mare de fibre paralele sau prin propagarea mai multor potențiale de acțiune de-a lungul unei singure fibre. Aceste două mecanisme sunt denumite *sumație spațială* și respectiv *sumație temporală*.

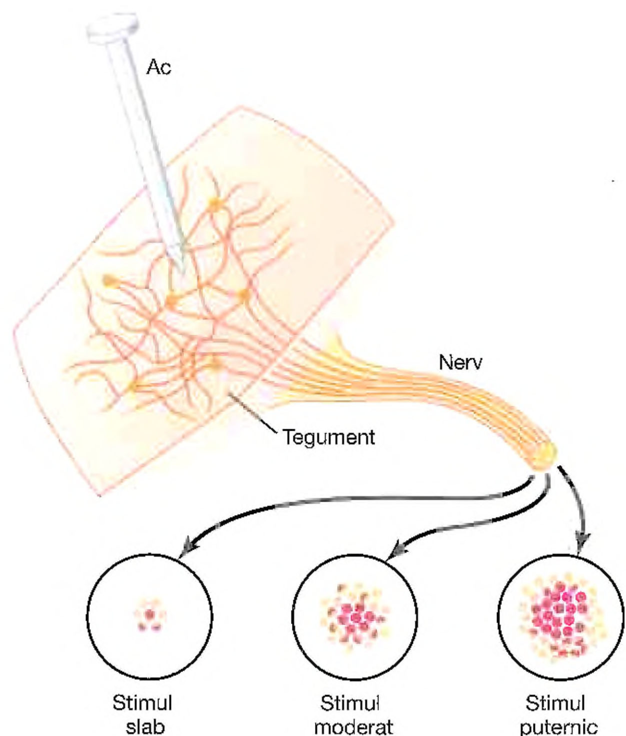


Figura 47-7. Tiparul de stimulare al fibrelor nervoase pentru durere în cazul înțepării tegumentului cu un ac. Acesta este un exemplu de *sumație spațială*.

Sumația spațială. În **Figura 47-7** este prezentat fenomenul *sumației spațiale*, cu ajutorul căruia intensitatea crescută a semnalului este transmisă prin utilizarea unui număr progresiv mai mare de fibre. În această figură este ilustrată o arie cutanată inervată de un număr mare de fibre nervoase paralele pentru transmiterea durerii. Fiecare dintre acestea se ramifică în sute de *terminații nervoase libere* mici care îndeplinesc rolul de receptori pentru durere. Întregul mănunchi de fibrile al unei fibre nervoase pentru transmiterea durerii acoperă frecvent o arie cutanată cu diametrul de până la 5 centimetri. Această suprafață este denumită *câmpul receptor* al fibrei respective. Numărul terminațiilor nervoase este mare în centrul câmpului și scade spre periferie. Se observă că fibrilele ramificate se suprapun cu cele de la nivelul altor fibre pentru transmiterea durerii. În consecință, o înțepătură la nivelul tegumentului stimulează simultan terminațiile mai multor fibre nervoase diferite. Când înțepătura este localizată în centrul câmpului receptor al unei anumite fibre pentru transmiterea durerii, nivelul stimulării acelei fibre este mult mare decât atunci când înțepătura este la periferia câmpului, deoarece numărul terminațiilor nervoase libere în centrul câmpului este mult mai mare decât la periferie.

Astfel, în partea inferioară a **Figurii 47-7** sunt ilustrate trei imagini ale secțiunii transversale a mănunchiului nervos care inervează aria cutanată. În partea stângă este ilustrat efectul unui stimul slab, situație în care numai o singură fibră nervoasă din centrul mănunchiului este stimulată puternic (aceasta este colorată în roșu), în timp ce mai multe fibre adiacente sunt slab stimulate (acestea sunt colorate în roșu numai pe

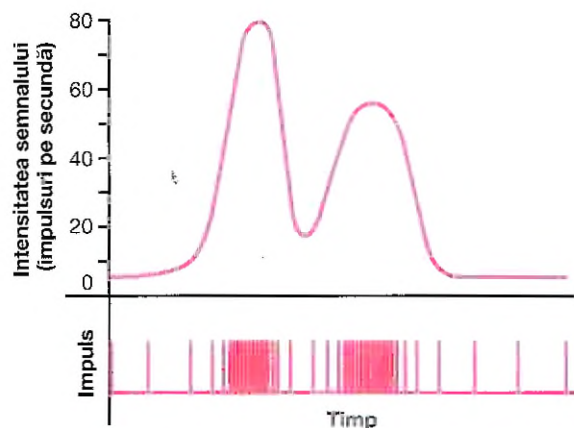


Figura 47-8. Transformarea intensității semnalului în serii de impulsuri nervoase cu frecvență variabilă (în partea de *sus*) și impulsurile nervoase separate (în partea de *jos*). Acesta este un exemplu de *sumație temporală*.

jumătate). Celelalte două imagini ale secțiunii transversale prin mănunchiul de fibre redau efectul unui stimul moderat și al unui stimul puternic, care constă în stimularea unui număr tot mai mare de fibre. Astfel, semnalele mai puternice interesează progresiv mai multe fibre. Acest fenomen este denumit *sumație spațială*.

Sumația temporală. O a doua modalitate pentru transmiterea semnalelor cu intensitate crescută este creșterea *frecvenței* impulsurilor nervoase la nivelul fiecărei fibre, fenomen denumit *sumație temporală*. În **Figura 47-8** este ilustrat acest fenomen, în partea superioară fiind prezentată intensitatea variabilă a unui semnal, iar în partea inferioară impulsurile nervoase propriu-zise transmise de fibra nervoasă.

TRANSMITEREA ȘI PROCESAREA SEMNALELOR LA NIVELUL REȚELELOR NEURONALE

Sistemul nervos central este alcătuit din câteva mii până la câteva milioane de rețele neuronale; unele dintre acestea conțin numai câțiva neuroni, în timp ce altele conțin un număr foarte mare. De exemplu, întregul cortex cerebral ar putea fi considerat ca fiind o vastă rețea neuronală. Alte rețele neuronale sunt cele de la nivelul ganglionilor bazali și de la nivelul unor nuclei specifici din talamus, cerebel, mezencefal, punte și bulb. De asemenea, întreaga substanță cenușie a măduvei spinării ar putea fi considerată o rețea neuronală unică.

Fiecare rețea neuronală are organizare specială proprie, care determină procesarea semnalelor într-o manieră unică, permițând astfel ansamblului de rețele să îndeplinească numeroasele funcții ale sistemului nervos. Cu toate că există diferențe în modul de funcționare, rețelele au numeroase principii comune de funcționare, care vor fi descrise în cele ce urmează.

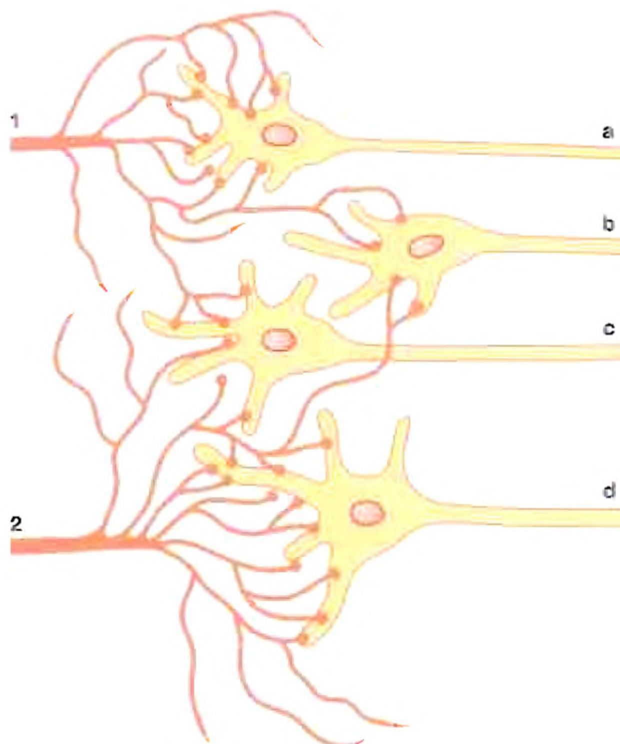


Figura 47-9. Organizarea elementară a unei rețele neuronale.

TRANSMITEREA SEMNALELOR PRIN REȚELELE NEURONALE

Organizarea neuronilor pentru transmiterea semnalelor. În **Figura 47-9** este prezentată o diagramă a mai multor neuroni dintr-o rețea neuronală, fibrele „aferente" fiind ilustrate în partea stângă și fibrele „eferente" în partea dreaptă. Fiecare fibră aferentă se divide de sute până la mii de ori, generând peste o mie de fibrile terminale care se distribuie larg la nivelul rețelei neuronale pentru a face sinapsă cu dendritele sau corpii celulari ai neuronilor din rețea. Dendritele se ramifică la rândul lor și pătrund în rețea pe distanțe de până la câteva sute sau mii de microni.

Zona neuronală stimulată de fiecare fibră nervoasă aferentă este denumită *câmp de stimulare*. Se observă că multe dintre terminațiile fiecărei fibre aferente se găsesc la nivelul neuronului cel mai apropiat din „câmp", iar la neuronii situați la distanță ajung din ce în ce mai puține terminații nervoase.

Stimuli liminali și subliminali - excitație sau facilitare. După cum s-a discutat în Capitolul 46, descărcarea unei singure terminații presinaptice excitatoare nu generează aproape niciodată un potențial de acțiune la nivelul neuronului postsinaptic. În schimb, pentru a produce excitația acestuia, este necesar ca numeroase terminații nervoase aferente să se descarce la nivelul aceluiași neuron simultan sau în succesiune rapidă. De exemplu, în **Figura 47-9**, să presupunem că șase terminații nervoase trebuie să se descarce aproape simultan pentru a excita oricare dintre neuroni. Se observă că *fibra*

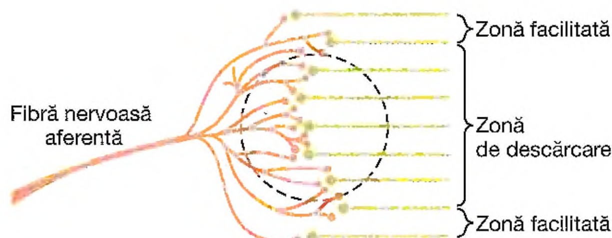


Figura 47-10. Zonele „de descărcare" și „facilitate" ale unei rețele neuronale.

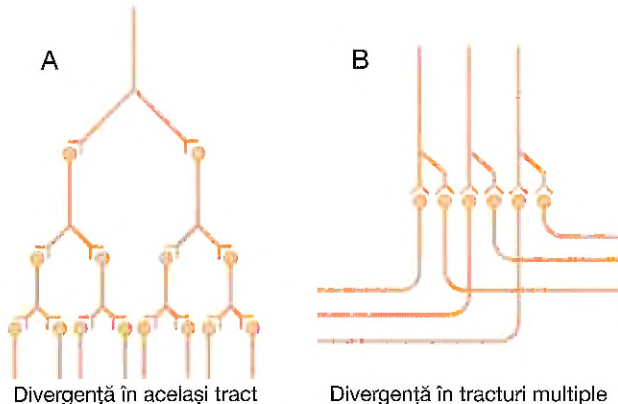


Figura 47-11. „Divergența" la nivelul căilor nervoase. **A,** divergența la nivelul unei căi determină „amplificarea" semnalului, **B,** divergența la nivelul mai multor căi nervoase conduce la transmiterea semnalului spre regiuni diferite.

aferentă 1 are terminații nervoase suficiente pentru a determina excitarea *neuronului a*. Stimulul de la fibra aferentă 1 spre acest neuron este denumit *stimul excitator*; este numit și *stimul supraliminal*, deoarece are intensitate mai mare decât intensitatea prag necesară pentru producerea excitației.

Fibra aferentă 1 are terminații nervoase care ajung și la neuronii b și c, însă acestea nu sunt suficiente pentru a genera excitație. Totuși, descărcarea acestor terminații crește gradul de excitabilitate a ambilor neuroni de către semnale care sosesc prin intermediul celorlalte fibre aferente. De aceea, stimulii care ajung la acești neuroni sunt denumiți *subliminali*, iar neuronii sunt *facilitați*.

În mod similar, pentru *fibra aferentă 2*, stimulul la nivelui *neuronului d* este un stimul supraliminal, iar stimulii de la nivelul *neuronilor b* și *c* sunt subliminali, însă facilitatori.

În **Figura 47-9** este ilustrată o versiune foarte condensată a unei rețele neuronale, deoarece fiecare fibră aferentă are extrem de multe ramificații terminale care ajung la sute sau mii de neuroni prezenți în „câmpul" ei de distribuție, după cum este ilustrat în **Figura 47-10**. În regiunea centrală a câmpului din această figură, reprezentată de zona încercuită, toți neuronii sunt stimulați de fibra aferentă. De aceea, se spune că aceasta este *zona de descărcare* a fibrei aferente, denumită și *zonă de excitație* sau *zonă liminală*. De o parte și de alta a acestei zone neuronii sunt facilitați și nu excitați, iar aceste regiuni alcătuiesc *zona facilitată*, denumită și *zonă subliminală*.

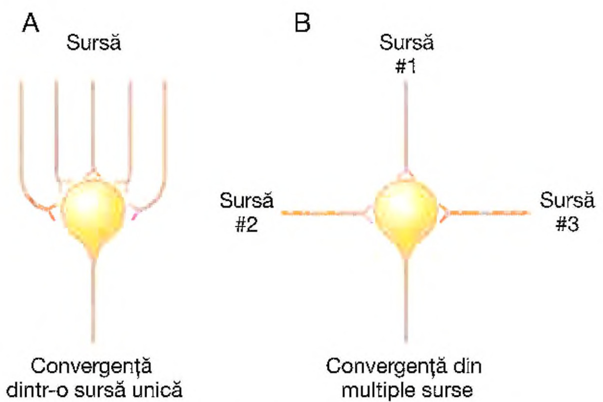


Figura 47-12. „Convergența" mai multor fibre nervoase aferente la nivelul unui neuron. **A,** Mai multe fibre aferente provenind de la aceeași sursă. **B,** Fibre aferente provenind de la surse diferite.

Inhibiția unei rețele neuronale. Unele fibre aferente determină inhibiție și nu stimulare neuronală. Acest efect este opus facilitării, iar întregul câmp al ramificațiilor inhibitoare este denumit *zonă de inhibiție*. Nivelul inhibiției în centrul acestei zone este ridicat, deoarece aici se găsesc numeroase terminații nervoase; gradul de inhibiție scade progresiv către periferie.

Divergența semnalelor care străbat rețelele neuronale

Adeseori este necesar ca semnalele slabe care pătrund într-o rețea neuronală să stimuleze un număr mult mai mare de fibre nervoase eferente. Acest fenomen este denumit *divergență*. Există două tipuri majore de divergență, fiecare cu o destinație diferită.

Divergența de *amplificare* este ilustrată în **Figura 47-11A**. Aceasta înseamnă că un semnal aferent se propagă la un număr progresiv mai mare de neuroni pe măsură ce parcurge diferitele straturi neuronale din calea sa. Acest tip de divergență este caracteristic căii corticospinale de control al mușchilor scheletici, o singură celulă piramidală mare din cortexul motor fiind capabilă, în condiții de facilitare maximală, să stimuleze până la 10.000 de fibre musculare.

Al doilea tip de divergență, ilustrat în **Figura 47-11B**, este *divergența în tracturi nervoase multiple*. În acest caz, semnalul este transmis în două direcții de la nivelul rețelei neuronale. De exemplu, informația transmisă prin coloanele dorsale ale măduvei spinării este direcționată prin două căi de la nivelul regiunii inferioare a creierului: (1) spre cerebel și (2) prin regiunile cerebrale inferioare, spre talamus și cortexul cerebral. De asemenea, la nivelul talamusului aproape toate informațiile somatosenzoriale sunt transmise spre structuri mai profunde ale talamusului și simultan spre regiuni discrete ale cortexului cerebral.

Convergența semnalelor

Convergența semnifică faptul că semnale provenite de la mai multe fibre aferente se unesc pentru a stimula un singur neuron. În **Figura 47-12A** este ilustrată *convergența dintr-o*



Figura 47-13. Circuit inhibitor. Neuronul 2 este un neuron inhibitor.

singură sursă. Altfel spus, mai multe terminații provenite de la o singură fibră aferentă se termină la nivelul aceluiași neuron. Importanța acestui tip de convergență constă în faptul că neuronii nu sunt aproape niciodată excitați de un potențial de acțiune provenit de la o singură terminație aferentă. Însă potențialele de acțiune convergente la nivelul neuronului din mai multe terminații nervoase asigură un nivel suficient de sumație spațială, astfel încât neuronul să depășească pragul necesar pentru descărcare.

Convergența se poate produce și pentru semnale aferente (excitatoare sau inhibitoare) *provenite din mai multe surse,* după cum se observă în **Figura 47-12B**. De exemplu, interneuronii măduvei spinării recepționează semnale convergente de la (1) fibrele nervoase periferice care pătrund în măduvă, (2) fibrele propriospinale care au traiect de la un segment al măduvei la altul, (3) fibrele corticospinale de la nivelul cortexului cerebral și (4) numeroase alte căi descendente lungi de la nivelul creierului spre măduva spinării. Ulterior semnalele de la nivelul interneuronilor converg spre neuronii motori anteriori pentru a controla funcția mușchilor.

Acest tip de convergență permite *sumația* informațiilor din diferite surse, iar răspunsul rezultant reprezintă efectul sumat al tuturor tipurilor diferite de informație. Convergența este una dintre modalitățile importante prin care sistemul nervos central corelează, sumează și sortează diferitele tipuri de informație.

Circuite neuronale care generează atât semnale eferente excitatoare cât și inhibitoare

Uneori un semnal aferent la nivelul unei rețele neuronale generează un semnal eferent excitator spre o direcție și simultan un semnal inhibitor spre o altă direcție. De exemplu, când un semnal excitator este transmis de un set de neuroni din măduva spinării pentru deplasarea anterioară a unui membru inferior, un semnal inhibitor este transmis printr-un set separat de neuroni pentru a inhiba mușchii din regiunea posterioară a gambei, astfel încât aceștia să nu se opună deplasării spre anterior. Acest tip de circuit este caracteristic pentru controlul tuturor perechilor antagoniste de mușchi și este denumit *circuitul de inhibiție reciprocă.*

În **Figura 47-13** este ilustrată modalitatea prin care se realizează inhibiția. Fibra aferentă excită direct calea eferentă excitatoare, însă stimulează un *neuron inhibitor* intermediar (neuronul 2) care secretă un tip diferit de neurotransmițător pentru a inhiba o a doua cale eferentă de la nivelul rețelei neuronale. Acest tip de circuit este important și pentru prevenirea hiperactivității la nivelul multor regiuni cerebrale.

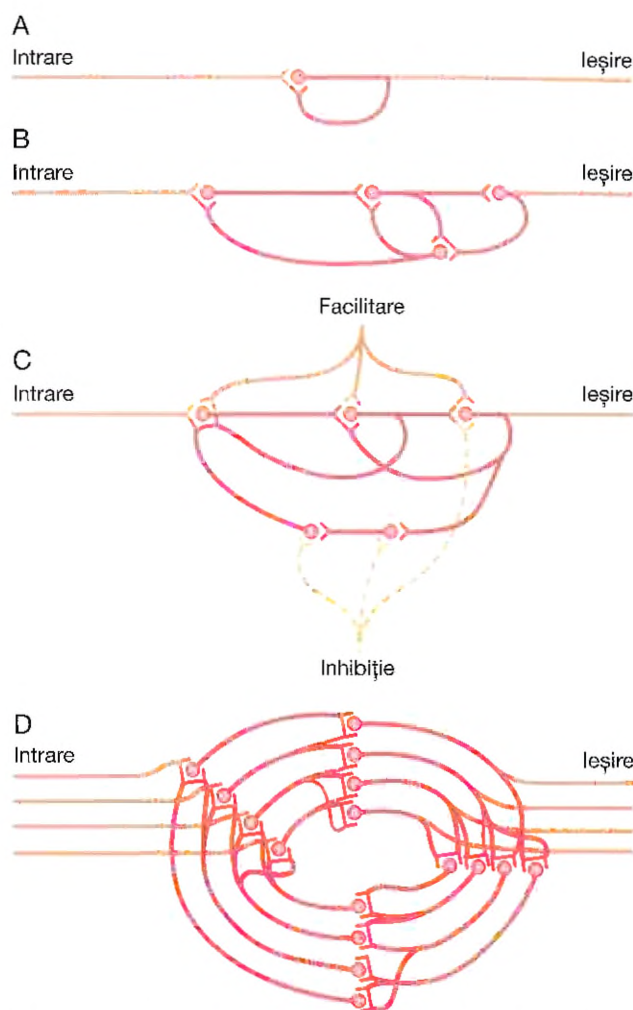


Figura 47-14. Circuite reverberante cu complexitate din ce în ce mai mare.

PRELUNGIREA UNUI SEMNAL DE CĂTRE O REȚEA NEURONALĂ – „DESCĂRCAREA ULTERIOARĂ"

În paragrafele anterioare a fost discutată transmiterea semnalelor prin rețelele neuronale. Totuși, în numeroase cazuri, un semnal care pătrunde într-o rețea determină descărcarea prelungită a fibrelor eferente, fenomen denumit *„descărcare ulterioară"*, durata acesteia fiind de câteva milisecunde până la mai multe minute după încetarea semnalului aferent. Cele mai importante mecanisme prin care se realizează descărcarea ulterioară sunt următoarele.

Descărcarea sinaptică întârziată. Descărcările prin sinapse excitatoare la nivelul suprafețelor dendritelor sau corpilor celulari ai unui neuron generează un potențial electric postsinaptic care durează mai multe milisecunde, în special când sunt implicați în transmitere anumiți neurotransmițători cu durată lungă de acțiune. Excitația neuronală continuă atât timp cât durează potențialul de acțiune, iar neuronul transmite o succesiune continuă de impulsuri eferente, după cum a fost

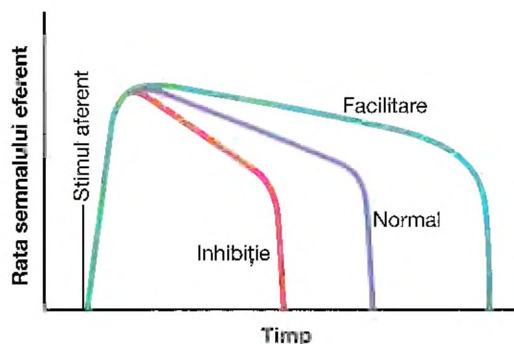


Figura 47-15. Tiparul tipic al semnalului eferent generat de un circuit reverberant după primirea unui singur impuls aferent, fiind evidențiate efectele facilitării și inhibiției.

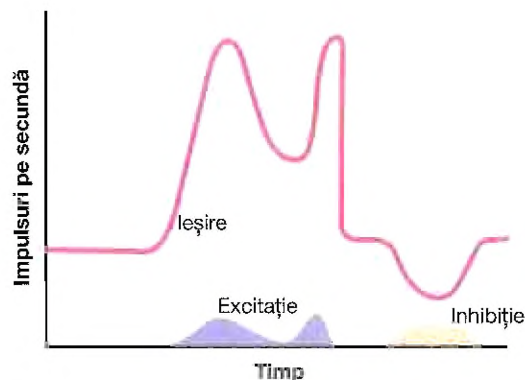


Figura 47-16. Eferențele continue de la nivelul unui circuit reverberant sau de la nivelul unei rețele de neuroni cu descărcare intrinsecă. Figura ilustrează și efectul semnalelor aferente excitatoare sau inhibitoare.

explicat în Capitolul 46. Astfel, numai ca rezultat al acestui mecanism de „descărcare ulterioară" sinaptică este posibil ca un singur semnal aferent instantaneu să determine un răspuns eferent susținut (o serie de descărcări repetitive) cu durata de mai multe milisecunde.

Prelungirea semnalului determinată de circuite reverberante (oscilante). Unul dintre cele mai importante tipuri de circuite din întregul sistem nervos este *circuitul reverberant* sau *oscilant*. Astfel de circuite sunt generate printr-un mecanism de feedback pozitiv, prin care circuitele neuronale se autostimulează. În consecință, când este stimulat, circuitul se poate descărca repetitiv pentru o perioadă lungă de timp.

În **Figura 47-14** sunt prezentate diverse variante de circuite reverberante. Dintre acestea, cel mai simplu circuit implică un singur neuron și este ilustrat în **Figura 47-14A**. În acest caz, neuronul eferent trimite o fibră nervoasă colaterală spre propriile sale dendrite sau corp celular, pentru a se autostimula. Cu toate că acest tip de circuit nu este unul important, atunci când neuronul se descarcă, stimularea prin feedback poate menține descărcarea neuronului pentru o perioadă lungă de timp.

În **Figura 47-14B** sunt ilustrați câțiva neuroni adiționali prezenți în circuitul de feedback, care determină o întârziere mai mare între descărcarea inițială și semnalul de feedback. În **Figura 47-14C** este prezentat un sistem mai complex, în care atât fibre facilitatoare cât și fibre inhibitoare influențează circuitul reverberant. Un semnal facilitator amplifică intensitatea și frecvența reverberației, în timp ce un semnal inhibitor diminuează sau suprimă reverberația.

Căile cu cea mai mare capacitate de reverberație sunt cele alcătuite din numeroase fibre paralele, după cum se observă în **Figura 47-14D**. La fiecare stație celulară, fibrilele terminale sunt larg distribuite. Într-un astfel de sistem, semnalul reverberant total poate fi slab sau puternic, în funcție de numărul fibrelor nervoase paralele implicate momentan în reverberație.

Caracteristicile prelungirii semnalului la nivelul unui circuit reverberant. În **Figura 47-15** sunt ilustrate semnalele eferente de la nivelul unui circuit reverberant tipic. Stimulul aferent poate dura numai aproximativ 1 milisecundă, iar semnalul eferent poate persista mai multe milisecunde sau chiar câteva minute. În imagine se observă că intensitatea semnalului eferent crește de obicei precoce în timpul reverberației până la o valoare ridicată, iar ulterior se reduce până la un punct critic, dincolo de care încetează brusc și complet. Cauza încetării bruște a reverberației este epuizarea joncțiunilor sinaptice ale circuitului. Epuizarea dincolo de un anumit nivel critic reduce stimularea neuronului următor din circuit la un nivel subliminal, astfel încât circuitul de feedback este întrerupt brusc.

Durata totală a semnalului înainte de încetarea acestuia poate fi de asemenea controlată de semnale provenite din alte zone ale creierului, care inhibă sau facilitează circuitul. Aceste tipare ale semnalelor eferente sunt înregistrate la nivelul nervilor motori care excită un mușchi implicat în reflexul de flexie după stimularea dureroasă a plantei (după cum se observă în **Figura 47-18**).

Semnalul eferent continuu al unor circuite neuronale

Unele circuite neuronale emit continuu semnale eferente, inclusiv în lipsa semnalelor aferente excitatoare. Cel puțin două mecanisme pot produce acest efect: (1) descărcarea neuronală intrinsecă continuă și (2) semnalele reverberante continue.

Descărcarea continuă cauzată de excitabilitatea neuronală intrinsecă. Neuronii, ca și alte țesuturi excitabile, se descarcă repetitiv dacă nivelul potențialului lor membranar de excitație crește peste o anumită valoare prag. Potențialele de membrană ale multor neuroni sunt suficient de mari pentru a induce emiterea continuă de impulsuri. Această situație este întâlnită în special la nivelul multora dintre neuronii cerebelului, precum și la nivelul majorității interneuronilor din măduva spinării. Ratele cu care aceste celule emit impulsuri pot fi amplificate de semnale excitatoare sau pot fi diminuate

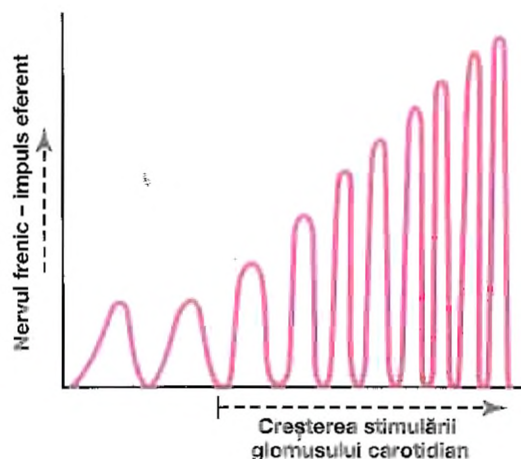


Figura 47-17. Eferențe ritmice reprezentate de impulsuri nervoase sumate cu originea la nivelul centrului respirator, observându-se că stimularea crescătoare a glomusului carotidian determină atât creșterea intensității cât și a frecvenței impulsurilor nervoase transmise prin nervul frenic spre diafragm pentru a stimula respirația.

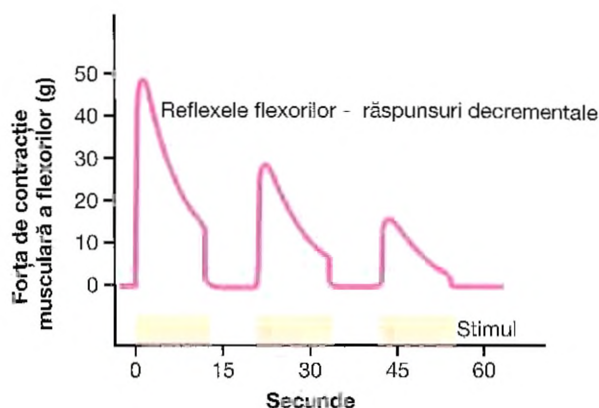


Figura 47-18. Reflexe de flexie succesive care demonstrează epuizarea conducerii prin calea nervoasă reflexă.

de semnale inhibitoare; semnalele inhibitoare pot reduce adeseori rata descărcărilor până la zero.

Semnalele continue emise de circuitele reverberante ca modalitate de transmitere a informației. Un circuit reverberant care nu atinge un grad suficient de epuizare pentru a-și înceta reverberația este o sursă de impulsuri nervoase continue. Impulsurile excitatoare care pătrund în rețeaua reverberantă pot amplifica semnalul eferent, în timp ce inhibiția poate diminua sau aboli acest semnal.

În **Figura 47-16** este ilustrat semnalul eferent continuu al unei rețele neuronale. Rețeaua poate emite impulsuri datorită excitabilității neuronale intrinseci sau ca rezultat al reverberației. Se observă că un semnal aferent excitator amplifică marcat semnalul eferent, în timp ce un impuls aferent inhibitor reduce semnalul eferent. Cei familiarizați cu transmițătoarele radio vor recunoaște faptul că aceasta este o modalitate de transmitere a informației prin *undă transportoare*. Cu alte cuvinte, semnalele excitatoare și inhibitoare nu reprezintă *cauza* semnalului eferent, însă ele *controlează* variația intensității acestuia. Se observă că acest sistem de undă transportoare permite *reducerea* intensității semnalului, precum și creșterea acesteia, în timp ce tipurile de transmitere a informației discutate anterior au fost predominant pozitive și nu negative. Acest tip de transmitere a informației este utilizat de sistemul nervos autonom pentru a controla diverse funcții ale organismului, precum tonusul vascular, tonusul gastrointestinal, gradul de contracție a irisului și ritmul cardiac. Altfel spus, semnalul nervos excitator spre fiecare dintre aceste sisteme poate fi amplificat sau diminuat de semnale aferente accesorii care ajung la nivelul căii neuronale reverberante.

Semnalul eferent ritmic

Numeroase circuite neuronale emit semnale eferente ritmice - de exemplu, la nivelul centrilor respiratori din bulb și punte este generat un semnal respirator ritmic. Acest semnal respirator ritmic continuă pe tot parcursul vieții. Alte semnale ritmice, precum cele care determină mișcările de scărpinare efectuate de piciorul posterior al unui câine sau mișcările de deplasare ale oricărui animal, necesită stimuli aferenți la nivelul circuitelor respective pentru inițierea semnalelor ritmice.

În cazul majorității semnalelor ritmice care au fost studiate experimental s-a descoperit că provin din circuite reverberante sau dintr-o succesiune de circuite reverberante secvențiale care transmit semnale excitatoare sau inhibitoare de la o rețea neuronală la alta într-o manieră circulară.

Semnalele excitatoare sau inhibitoare pot de asemenea să crească sau să reducă amplitudinea semnalului ritmic eferent. De exemplu, în **Figura 47-17** se observă modificările semnalului eferent respirator generat de nervul frenic. Când glomusul carotidian este stimulat de scăderea saturației în oxigen a sângelui arterial, atât frecvența cât și amplitudinea semnalului respirator eferent cresc progresiv.

INSTABILITATEA ȘI STABILITATEA CIRCUITELOR NEURONALE

Aproape fiecare regiune a creierului este conectată direct sau indirect cu toate celelalte regiuni. Dacă prima regiune o stimulează pe cea de-a doua, a doua pe a treia, iar a treia pe a patra și așa mai departe, până când semnalul ajunge să stimuleze din nou prima regiune, este evident faptul că un semnal excitator care sosește la nivelul oricărei regiuni cerebrale va declanșa un ciclu continuu de reexcitație a tuturor regiunilor. În această situație, creierul este copleșit de numeroase semnale reverberante necontrolate - semnale care nu transmit nicio informație, însă ocupă circuitele cerebrale astfel încât niciunul dintre semnalele purtătoare de informație nu mai poate fi transmis. Un astfel de efect se produce la nivelul unor regiuni vaste ale creierului în timpul *crizelor epileptice*. În ce mod previne sistemul nervos central instalarea acestui fenomen? Răspunsul este reprezentat de două mecanisme principale care funcționează la nivelul întregului sistem nervos central: (1) circuitele inhibitoare și (2) epuizarea sinaptică.

CIRCUITELE INHIBITOARE CONSTITUIE UN MECANISM PENTRU STABILIZAREA FUNCȚIONĂRII SISTEMULUI NERVOS

Există două tipuri de circuite inhibitoare la nivelul unor arii cerebrale întinse care contribuie la prevenirea propagării excesive a semnalelor: (1) circuite inhibitoare de feedback, care revin de la terminațiile căilor la nivelul neuronilor excitatori inițiali ai acelorași căi (aceste circuite sunt întâlnite la nivelul tuturor căilor nervoase somatosenzoriale și inhibă neuronii aferenți sau neuronii intermediari ai căii somatosenzoriale atunci când terminațiile nervoase sunt hiperstimulate); și (2) unele rețele neuronale care exercită un control inhibitor de ansamblu asupra unor regiuni cerebrale întinse (de exemplu, mulți dintre ganglionii bazali exercită influențe inhibitoare asupra întregului sistem de control muscular).

EPUIZAREA SINAPTICĂ - O MODALITATE PENTRU STABILIZAREA SISTEMULUI NERVOS

Epuizarea sinaptică reprezintă scăderea progresivă a intensității transmiterii sinaptice pe măsură ce perioada de excitație este mai prelungită și mai intensă. În **Figura 47-18** sunt ilustrate trei înregistrări succesive ale reflexului de flexie activat la un animal de un stimul dureros aplicat la nivelul pernuțelor labei piciorului. În fiecare înregistrare se observă că forța contracției „scade" progresiv; o proporție însemnată a acestui efect se datorează *epuizării* sinapselor din circuitul reflexului de flexie. Mai mult, cu cât intervalul dintre reflexele de flexie succesive este mai scurt, cu atât mai redusă este intensitatea răspunsului reflex obținut.

Ajustarea automată pe termen scurt a sensibilității căii de transmitere de către mecanismul de epuizare sinaptică. În cele ce urmează, se va aplica acest fenomen al epuizării pentru alte căi cerebrale de transmitere. Căile utilizate în exces ajung de obicei la un grad de epuizare, astfel încât sensibilitatea lor se reduce. În mod contrar, cele utilizate insuficient nu sunt afectate, iar sensibilitatea acestora crește. Astfel, epuizarea și recuperarea constituie un mecanism important pe termen scurt pentru moderarea sensibilității diferitelor circuite ale sistemului nervos. Aceste fenomene contribuie la menținerea circuitelor într-un interval de sensibilitate care să favorizeze funcționarea lor eficientă.

Modificările pe termen lung ale sensibilității sinaptice cauzate de fenomenele de „down-regulation" (reglare prin scăderea numărului receptorilor sinaptici) și „up-regulation" (reglare prin creșterea numărului receptorilor sinaptici). Sensibilitatea pe termen lung a sinapselor poate fi modificată considerabil prin creșterea numărului de receptori proteici de la nivelul sinapselor când activitatea sinaptică este diminuată, și prin reducerea numărului de receptori când activitatea sinaptică este excesivă. Explicația acestui mecanism de reglare este următoarea: receptorii proteici sunt sintetizați constant de sistemul reticul endoplasmic - aparat Golgi și sunt în permanență introduși în membrana sinaptică. Însă când sinapsele sunt suprasolicitate, astfel încât există un exces de neurotransmițător care se combină cu receptorii proteici, mulți dintre acești receptori sunt inactivați și îndepărtați de la nivelul membranei sinaptice.

Un element pozitiv este faptul că variația numărului de receptori, precum și alte mecanisme de control pentru ajustarea sensibilității sinaptice, reglează permanent sensibilitatea fiecărui circuit până la nivelul necesar pentru funcționarea adecvată. Ar fi extrem de grav dacă sensibilitatea fie și numai a unora dintre aceste circuite ar fi anormal de ridicată; persoana în cauză ar putea prezenta aproape în permanență crampe musculare, convulsii, tulburări psihotice, halucinații, tulburări emoționale sau alte tulburări neurologice. Însă, din fericire, sistemele automate de control reajustează în mod obișnuit sensibilitatea circuitelor, pe care le mențin în intervale normale de reactivitate, de fiecare dată când acestea devin hiper- sau hipoactive.

Bibliografie

Bautista DM, Wilson SR, Hoon MA: Why we scratch an itch: the molecules, cells and circuits of itch. Nat Neurosci 17:175, 2014.

Bourinet E, Altier C, Hildebrand ME, et al: Calcium-permeable ion channels in pain signaling. Physiol Rev 94:81, 2014.

Chadderton P, Schaefer AT, Williams SR, Margrie TW: Sensory-evoked synaptic integration in cerebellar and cerebral cortical neurons. Nat Rev Neurosci 15:71, 2014.

Delmas P, Coste B: Mechano-gated ion channels in sensory systems. Cell 155:278, 2013.

Delmas P, Hao J, Rodat-Despoix L: Molecular mechanisms of mechanotransduction in mammalian sensory neurons. Nat Rev Neurosci 12:139, 2011.

Faisal AA, Selen LP, Wolpert DM: Noise in the nervous system. Nat Rev Neurosci 9:292, 2008.

Golding NL, Oertel D: Synaptic integration in dendrites: exceptional need for speed. J Physiol 590:5563, 2012.

Hamill OP, Martinac B: Molecular basis of mechanotransduction in living cells. Physiol Rev 81:685, 2001.

Katz DB, Matsunami H, Rinberg D, et al: Receptors, circuits, and behaviors: new directions in chemical senses. J Neurosci 28:11802, 2008.

Kornberg TB, Roy S: Communicating by touch—neurons are not alone. Trends Cell Biol 24:370, 2014.

LaMotte RH, Dong X, Ringkamp M: Sensory neurons and circuits mediating itch. Nat Rev Neurosci 15:19, 2014.

Lechner SG, Lewin GR: Hairy sensation. Physiology (Bethesda) 28:142, 2013.

Proske U, Gandevia SC: The proprioceptive senses: their roles in signaling body shape, body position and movement, and muscle force. Physiol Rev 92:1651, 2012.

Rodriguez I: Singular expression of olfactory receptor genes. Cell 155:274, 2013.

Schepers RJ, Ringkamp M: Thermoreceptors and thermosensitive afferents. Neurosci Biobehav Rev 34:177, 2010.

Schoppa NE: Making scents out of how olfactory neurons are ordered in space. Nat Neurosci 12:103, 2009.

Sjöström PJ, Rancz EA, Roth A, Häusser M: Dendritic excitability and synaptic plasticity. Physiol Rev 88:769, 2008.

Stein BE, Stanford TR: Multisensory integration: current issues from the perspective of the single neuron. Nat Rev Neurosci 9:255, 2008.

Sistemul somatosenzorial: I. Organizare generală, sensibilitatea tactilă și de poziție

Sensibilitatea somatică este transmisă pe căi nervoase ascendente care conduc informațiile senzoriale de la nivelul receptorilor periferici din tot organismul. Sensibilitatea somatică este diferită de *sensibilitățile speciale*, reprezentate de sensibilitatea vizuală, auditivă, olfactivă, gustativă și de echilibru.

TIPURI DE SENSIBILITATE SOMATICĂ

Sensibilitatea somatică poate fi clasificată în trei tipuri fiziologice: (1) *sensibilitatea somatică pentru mecanorecepție*, care include atât sensibilitatea *tactilă* cât și sensibilitatea *proprioceptivă* (de poziție); ambele transmit informații generate de stimuli mecanici aplicați la nivelul țesuturilor corpului; (2) *sensibilitatea termică*, prin care sunt detectați stimuli de tip căldură sau frig; și (3) *sensibilitatea dureroasă*, care este activată de orice factor care lezează țesuturile.

Acest capitol abordează sensibilitatea tactilă și sensibilitatea proprioceptivă. În Capitolul 49 sunt discutate sensibilitatea termică și sensibilitatea dureroasă. Sensibilitatea tactilă include perceperea *atingerii, presiunii, vibrațiilor* și a *senzației de gâdilat*, iar sensibilitatea proprioceptivă transmite informații despre *poziția spațială a corpului în repaus* și despre *gradul de mișcare a segmentelor sale.*

Alte tipuri de clasificări ale sensibilității somatice. Sensibilitatea somatică este clasificată și în alte clase, după cum urmează:

Sensibilitatea exteroceptivă furnizează informații provenite de la receptorii de pe suprafața corpului. *Sensibilitatea proprioceptivă* furnizează informații despre starea fizică a organismului, iar căile sensibilității proprioceptive transmit semnale provenite de la receptorii de poziție, receptorii din tendoane și mușchi, receptorii de presiune de la nivelul plantelor și chiar de la receptorii pentru echilibru (acest tip este adesea considerat sensibilitate „specială" și nu somatică).

Sensibilitatea interoceptivă furnizează informații provenite de la nivelul viscerelor corpului; acest termen este utilizat de obicei pentru informațiile provenite de la nivelul organelor interne.

Sensibilitatea profundă furnizează informații provenite de la nivelul țesuturilor profunde, precum fasciile, mușchii și oasele. Aceasta se referă în special la presiune, durere și vibrațiile profunde.

DETECTAREA ȘI TRANSMITEREA SENZAȚIILOR TACTILE

Interrelațiile dintre senzațiile tactile de atingere, presiune și vibrație. Cu toate că atingerea, presiunea și vibrația sunt considerate senzații distincte, acestea sunt detectate de aceleași tipuri de receptori. Între ele există trei diferențe principale: (1) senzația de atingere este produsă prin stimularea receptorilor tactili de la nivelul tegumentului sau al țesuturilor subiacente; (2) senzația de presiune este produsă prin deformarea unor țesuturi mai profunde; iar (3) senzația de vibrație este cauzată de semnale senzoriale rapid repetitive, însă tipurile de receptori sunt aceleași ca și în cazul percepției senzațiilor de atingere și presiune.

Receptorii tactili. Există cel puțin șase tipuri complet diferite de receptori tactili, la care se adaugă mulți alți receptori similari acestora. Unii dintre ei au fost prezentați în **Figura 47-1** din capitolul precedent; caracteristicile lor speciale sunt următoarele.

În primul rând, unele *terminații nervoase libere*, localizate la nivelul întregului tegument și în numeroase alte țesuturi, pot detecta atingerea și presiunea. De exemplu, contactul ușor la nivelul corneei, care nu prezintă niciun alt tip de terminații nervoase în afara terminațiilor nervoase libere, poate genera senzații de atingere și presiune.

În al doilea rând, există un receptor tactil cu o sensibilitate ridicată denumit *corpusculul Meissner* (ilustrat în **Figura 47-1**), care este o terminație nervoasă alungită și încapsulată a unei fibre nervoase senzoriale mielinizate mari (de tip Aβ). În interiorul capsulei se găsesc numeroase filamente nervoase terminale ramificate. Acești corpusculi sunt prezenți în regiunile glabre (fără păr) ale tegumentului și sunt extrem de numeroși la nivelul vârfurilor degetelor, al buzelor și al altor regiuni cutanate, în zonele în care capacitatea de a discerne localizările spațiale ale senzațiilor tactile este foarte dezvoltată. Corpusculii Meissner se adaptează într-o fracțiune de secundă după ce sunt stimulați, ceea ce înseamnă că sunt deosebit de sensibili la deplasarea obiectelor pe suprafața tegumentului, precum și la vibrațiile cu frecvență joasă.

În al treilea rând, vârfurile degetelor și alte regiuni care conțin numeroși corpusculi Meissner prezintă de asemenea și numeroși *receptori tactili cu butoni terminali*, unii dintre aceștia fiind *discurile Merkel*, ilustrate în **Figura 48-1**.

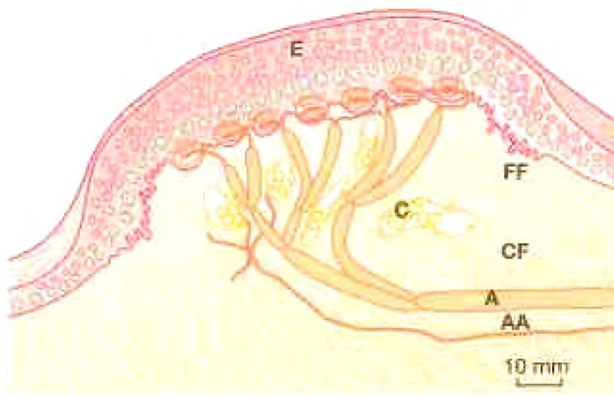


Figura 48-1. Receptorul în dom Iggo. Se observă faptul că numeroase discuri Merkel localizate imediat sub epiteliu sunt conectate cu o singură fibră mielinizată cu diametru mare (A). AA, axon nemielinizat; C, capilar; CF, fibre de colagen groase; E, dom al corpusculului tactil; FF, fibre de colagen fine. *(După Iggo A, Muir AR: The structure and function of a slowly adapting touch corpuscle in hairy skin. J Physiol 200:763, 1969.)*

Regiunile tegumentare piloase conțin și cantități moderate de receptori cu butoni terminali, cu toate că nu conțin aproape deloc corpusculi Meissner. Acești receptori diferă de corpusculii Meissner prin faptul că transmit inițial un semnal puternic, însă parțial adaptat, iar ulterior un semnal continuu de intensitate redusă care se adaptează lent. În consecință, discurile Merkel sunt responsabile pentru generarea semnalelor constante care permit unei persoane să perceapă atingerea continuă a obiectelor la nivelul tegumentului.

Discurile Merkel sunt adeseori grupate sub forma unui organ receptor denumit *receptorul în dom Iggo*, care se proiectează în sens ascendent pe fața internă a epiteliului cutanat, după cum este ilustrat în **Figura 48-1**. În regiunea respectivă epiteliul cutanat devine proeminent către exterior, dând naștere unui dom și totodată unui receptor extrem de sensibil. Se observă de asemenea că întregul grup de discuri Merkel este inervat de o singură fibră nervoasă mare mielinizată (de tip Aβ). Acești receptori, împreună cu corpusculii Meissner prezentați anterior, au roluri extrem de importante în localizarea senzațiilor tactile la nivelul unor regiuni specifice ale corpului și determinarea texturii obiectului perceput.

În al patrulea rând, mișcarea ușoară a oricărui fir de păr de pe suprafața corpului stimulează o fibră nervoasă dispusă sinuos la baza sa. Astfel, fiecare fir de păr împreună cu fibra nervoasă de la baza acestuia constituie un ansamblu denumit *organ terminal al firului de păr* și reprezintă de asemenea un receptor tactil. Acest receptor se adaptează rapid, iar asemănător corpusculilor Meissner, detectează în special (a) mișcarea obiectelor pe suprafața corpului sau (b) contactul inițial al unui obiect cu corpul.

În al cincilea rând, în straturile mai profunde ale tegumentului și la nivelul țesuturilor interne profunde se află numeroase *organe terminale Ruffini*, care sunt terminații nervoase extrem de ramificate, încapsulate, după cum se observă în **Figura 47-1**. Aceste terminații se adaptează foarte lent și ca urmare sunt importante pentru semnalarea stărilor permanente de deformare tisulară, cum sunt cele cauzate de presiunea intensă prelungită. Terminațiile Ruffini sunt prezente și la nivelul capsulelor articulare, contribuind la transmiterea informațiilor privitoare la gradul de rotație articulară.

În al șaselea rând, *corpusculii Pacini*, care au fost prezentați în detaliu în Capitolul 47, sunt localizați imediat sub tegument, dar și profund în țesuturile fasciale ale organismului. Aceștia sunt stimulați numai de compresia locală rapidă a țesuturilor, deoarece se adaptează în câteva sutimi de secundă. Ca urmare, sunt deosebit de importanți pentru detectarea vibrațiilor tisulare sau a altor modificări rapide ale stării mecanice a țesuturilor.

Transmiterea impulsurilor tactile prin fibrele nervoase periferice. Aproape toți receptorii senzoriali specializați, precum corpusculii Meissner, receptorii în dom Iggo, receptorii firului de păr, corpusculii Pacini și terminațiile Ruffini, transmit semnalele prin intermediul unor fibre nervoase de tip Aβ, care au viteze de transmitere cuprinse între 30 și 70 m/sec. În mod contrar, receptorii tactili reprezentați de terminații nervoase libere transmit semnalele predominant prin fibre mielinizate mai mici de tip Aδ, care conduc impulsurile nervoase cu viteze de numai 5-30 m/sec.

Unele terminații nervoase libere tactile transmit semnale prin fibre nemielinizate de tip C, la viteze care variază de la o fracțiune de metru pe secundă până la 2 m/sec; aceste terminații nervoase transmit semnalele spre măduva spinării și spre regiunea inferioară a trunchiului cerebral, fiind importante în special pentru percepția senzației de gâdilat.

Astfel, semnalele senzoriale fine (care contribuie la determinarea precisă a localizării pe tegument, a variațiilor reduse ale intensității, sau a modificărilor rapide ale intensității semnalului) sunt transmise prin fibre nervoase senzoriale cu conducere rapidă. În schimb, semnalele de tip grosier, cum sunt cele pentru presiune, atingere slab localizată și în special pentru senzația de gâdilat, sunt transmise prin fibre nervoase mult mai mici și mai lente, care ocupă în filetele nervoase un spațiu semnificativ mai redus în comparație cu fibrele rapide.

Detectarea vibrațiilor. Toți receptorii tactili sunt implicați în detectarea vibrațiilor, cu toate că diferiți receptori detectează vibrații de frecvențe diferite. Corpusculii Pacini pot detecta vibrații cu frecvența între 30 și 800 hertzi, deoarece răspund extrem de rapid la deformările ușoare și rapide ale țesuturilor și transmit semnalele prin fibre nervoase de tip Aβ, care pot transmite până la 1000 de impulsuri pe secundă. Prin contrast, vibrațiile de frecvență joasă, între 2 și 80 hertzi, stimulează celelalte tipuri de receptori tactili, în special corpusculii Meissner, care se adaptează mai lent în comparație cu corpusculii Pacini.

Detectarea senzației de gâdilat și a pruritului prin terminații nervoase libere cu rol de mecanoreceptori. Studiile de neurofiziologie au demonstrat existența unor terminații nervoase libere cu rol de mecanoreceptori, care se adaptează rapid și care transmit numai senzațiile de gâdilat

și prurit. Mai mult, aceste terminații se găsesc aproape exclusiv în straturile superficiale ale tegumentului, acesta fiind singurul țesut la nivelul căruia sunt generate senzațiile de gâdilat și prurit. Aceste senzații sunt transmise prin fibre nemielinizate foarte mici de tip C, asemănătoare cu cele pentru transmiterea durerii de tip lent.

Senzația de prurit are rolul de a atrage atenția asupra stimulilor de intensitate redusă care acționează pe suprafața corpului, cum este cazul unui purice care se deplasează pe tegument sau al unui țânțar, iar semnalele generate activează reflexul de grataj sau alte manevre prin care gazda îndepărtează agentul iritant. Pruritul poate fi ameliorat de grataj în cazul în care îndepărtează agentul iritant sau dacă gratajul este suficient de puternic pentru a genera durere. Se presupune că impulsurile dureroase suprimă semnalele pentru prurit la nivelul măduvei spinării prin inhibiție laterală, după cum este descris în Capitolul 49.

CĂILE SOMATOSENZORIALE DE CONDUCERE A SENSIBILITĂȚII SOMATICE LA NIVELUL SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

Aproape toate informațiile senzoriale de la nivelul segmentelor somatice ale corpului pătrund în măduva spinării prin rădăcinile dorsale ale nervilor spinali. Totuși, de la locul de intrare în măduva spinării și până la nivelul creierului, semnalele senzoriale sunt transportate prin una dintre cele două căi somatosenzoriale alternative: (1) sistemul *coloană dorsală* - lemnisc medial sau (2) *sistemul anterolateral*. Aceste două sisteme se reunesc parțial la nivelul talamusului.

Sistemul coloană dorsală - lemnisc medial, după cum indică și denumirea, transportă semnalele ascendent spre bulbul rahidian prin *coloanele dorsale* ale măduvei spinării. Ulterior, după ce axonii din nucleii coloanelor dorsale fac sinapsă și decusează în jumătatea controlaterală a bulbului, își continuă traiectul ascendent prin trunchiul cerebral către talamus prin *lemniscul medial.*

În schimb, fibrele nervoase care transportă semnale prin sistemul anterolateral pătrund în măduva spinării prin rădăcinile dorsale ale nervilor spinali și fac sinapsă în coarnele dorsale ale substanței cenușii medulare, după care trec în jumătatea controlaterală a acesteia și au traiect ascendent prin coloanele anterioare și laterale ale substanței albe a măduvei spinării. Semnalele se proiectează la toate nivelurile regiunii inferioare a trunchiului cerebral precum și în talamus.

Sistemul coloană dorsală - lemnisc medial este alcătuit din fibre nervoase mielinizate mari care transmit semnale spre creier cu viteze cuprinse între 30 și 110 m/sec, în timp ce sistemul anterolateral este alcătuit din fibre mielinizate mai mici care transmit semnale cu viteze care variază între câțiva metri pe secundă și 40 m/sec.

O altă diferență între cele două sisteme este reprezentată de faptul că sistemul coloană dorsală - lemnisc medial are un grad ridicat de orientare spațială a fibrelor nervoase relativ la originea acestora, în timp ce sistemul anterolateral are organizare spațială mult mai puțin pronunțată. Aceste diferențe au consecințe și asupra tipurilor de informații senzoriale transmise prin cele două sisteme. Cu alte cuvinte, informațiile senzoriale care trebuie transmise rapid și cu înaltă precizie temporală și spațială sunt transmise predominant prin sistemul coloană dorsală - lemnisc medial; cele care nu trebuie transmise rapid sau cu mare precizie spațială sunt transmise în special prin sistemul anterolateral.

Spre deosebire de sistemul dorsal, sistemul anterolateral deține o proprietate specială: poate transmite un spectru larg de informații senzoriale - durere, căldură, frig și senzații tactile grosiere. Majoritatea acestora sunt discutate în detaliu în Capitolul 49. Sistemul dorsal este limitat la transmiterea senzațiilor mecanice fine.

Ținând cont de această diferențiere, pot fi enumerate tipurile de senzații transmise la nivelul celor două sisteme.

Sistemul coloană dorsală - lemnisc medial

1. Senzații tactile care necesită un nivel ridicat de localizare a stimulului
2. Senzații tactile care necesită transmiterea unor variații fine ale intensității
3. Senzații fazice, cum sunt senzațiile vibratorii
4. Senzații care semnalează mișcările de pe suprafața tegumentului
5. Senzații de poziție cu originea la nivelul articulațiilor
6. Senzații de presiune asociate cu grade fine de apreciere a intensității presiunii

Sistemul anterolateral

1. Durere
2. Senzații termice, atât pentru cald cât și pentru frig
3. Senzații tactile grosiere și de presiune, suficiente numai pentru localizarea aproximativă a stimulului pe suprafața corpului
4. Senzații de gâdilat și prurit
5. Senzații sexuale

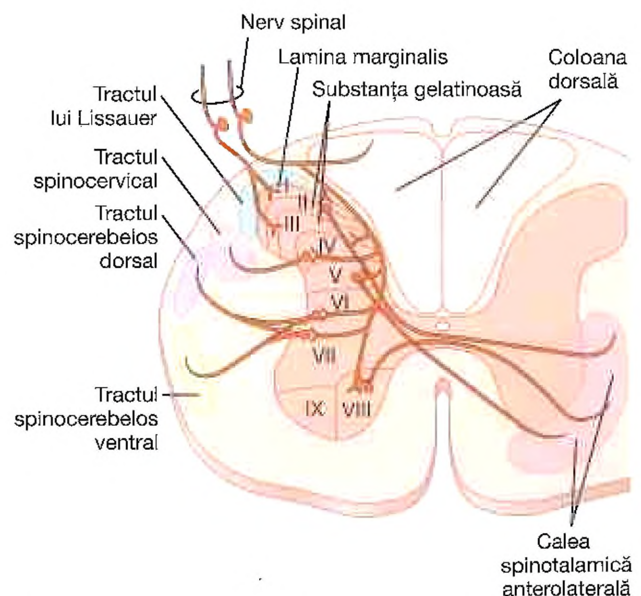


Figura 48-2. Secțiune transversală a măduvei spinării, cu evidențierea morfologiei substanței cenușii medulare și a tracturilor somatosenzoriale cu traiect ascendent prin substanța albă.

TRANSMITEREA PRIN SISTEMUL COLOANĂ DORSALĂ – LEMNISC MEDIAL

ANATOMIA SISTEMULUI COLOANĂ DORSALĂ – LEMNISC MEDIAL

La pătrunderea în măduva spinării prin rădăcinile dorsale ale nervilor spinali, fibrele mielinizate mari de la nivelul mecanoreceptorilor specializați se ramifică aproape imediat, dând naștere unei *ramuri mediale* și unei *ramuri laterale*, ilustrate în partea superioară dreaptă a **Figurii 48-2**. Ramura medială are traiect inițial spre medial și ulterior ascendent la nivelul coloanei dorsale până la creier.

Ramura laterală pătrunde în cornul posterior al substanței cenușii medulare, iar ulterior se divide în mod repetat dând naștere unor terminații care fac sinapsă cu neuroni locali din regiunile intermediară și anterioară ale substanței cenușii medulare. Acești neuroni locali au trei funcții:

1. O mare parte dintre ei trimit fibre care pătrund în coloanele dorsale ale măduvei și ulterior au traiect ascendent spre creier.
2. Multe dintre fibre sunt foarte scurte și se termină local în substanța cenușie medulară, dând naștere unor reflexe medulare locale, discutate în Cap. 55.
3. Alte fibre dau naștere tracturilor spinocerebeloase, care vor fi discutate în Capitolul 57, în relație cu funcțiile cerebelului.

Calea de conducere coloană dorsală - lemnisc medial. În **Figura 48-3** se observă că fibrele nervoase care pătrund în coloanele dorsale au traiect neîntrerupt spre regiunea dorsală unde fac sinapsă la nivelul *nucleilor coloanei dorsale (nucleul gracil și nucleul cuneat)*. De la acest nivel, axonii *neuronilor de ordinul doi* decusează imediat spre regiunea opusă a trunchiului cerebral și continuă ascendent spre talamus prin *lemniscurile mediale*. În traiectul lor prin trunchiul cerebral, fiecare lemnisc medial primește fibre suplimentare de la *nucleii senzoriali ai nervilor trigemeni*; aceste fibre îndeplinesc la nivelul extremității cefalice funcții senzoriale omoloage celor îndeplinite de fibrele din coloana dorsală la nivelul corpului.

În talamus, fibrele lemniscului medial se proiectează în aria senzorială cu rol de releu, denumită *complexul ventrobazal*. De la nivelul complexului ventrobazal, *fibre nervoase de ordinul trei* se proiectează (după cum este ilustrat în **Figura 48-4**) în special la nivelul *girusului postcentral* al *cortexului cerebral*, denumit *aria somatosenzorială I* (așa cum se observă în **Figura 48-6**, aceste fibre se proiectează și într-o zonă cu dimensiuni mai mici localizată în cortexul parietal lateral, denumită *aria somatosenzorială II*).

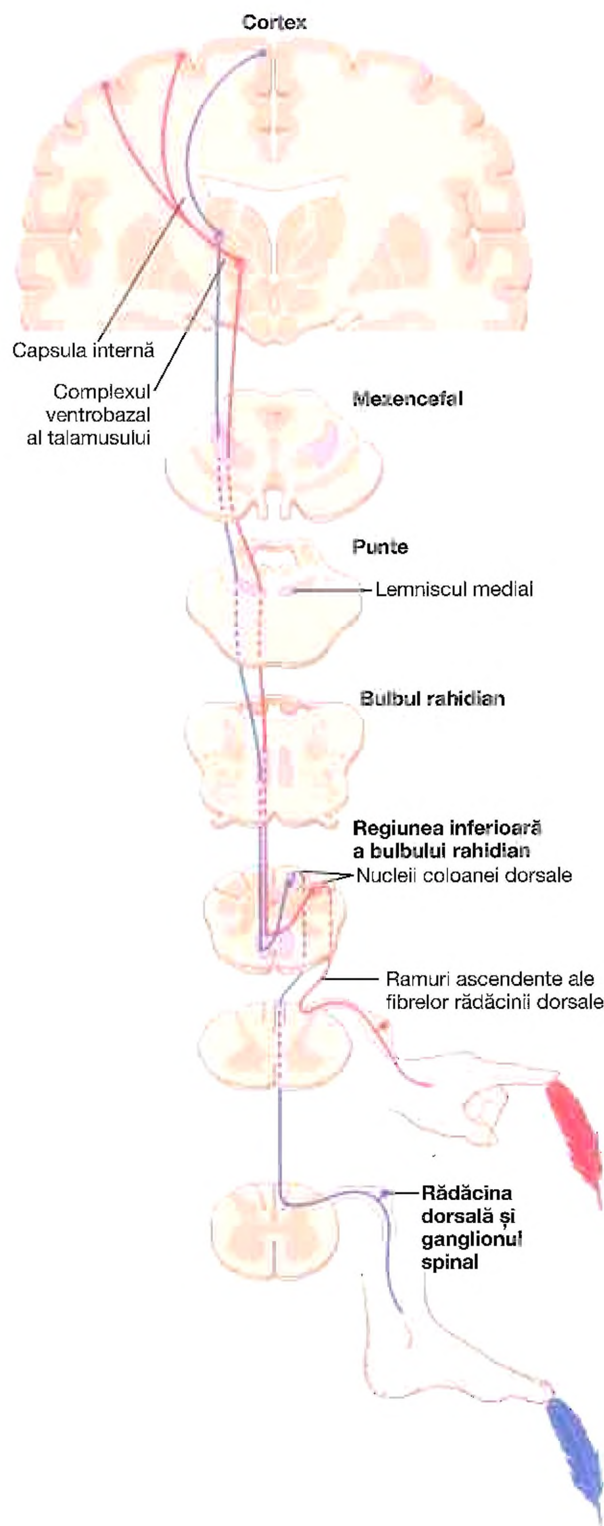


Figura 48-3. Calea coloană dorsală - lemnisc medial pentru transmiterea sensibilității tactile epicritice (fine).

Orientarea spațială a fibrelor nervoase la nivelul sistemului coloană dorsală - lemnisc medial

Una dintre caracteristicile sistemului coloană dorsală -lemnisc medial este orientarea spațială distinctă a fibrelor

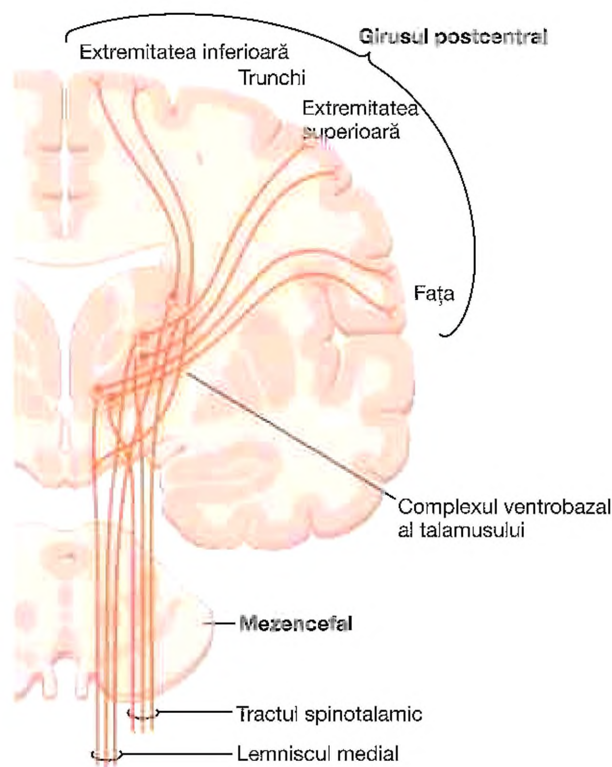


Figura 48-4. Traiectul prin talamus al căii coloană dorsală - lemnisc medial și proiecția acestei căi la nivelul cortexului somatosenzorial. *(Modificat după Brodal A: Neurological Anatomy in Relation to Clinical Medicine. New York: Oxford University Press, 1969)*

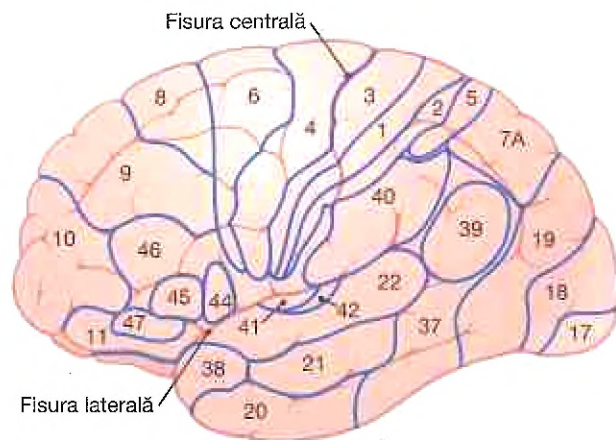


Figura 48-5. Ariile distincte din punct de vedere structural, denumite *ariile lui Brodmann*, identificate la nivelul cortexului cerebral uman. De remarcat în special ariile *1, 2* și *3* (care reprezintă *aria somatosenzorială primară I*) și ariile *5* și *7A* (care reprezintă *aria somatosenzorială de asociație*).

nervoase din regiunile individuale ale corpului, organizare menținută la toate nivelurile. De exemplu, la nivelul coloanelor dorsale, fibrele provenite din regiunile inferioare ale corpului sunt dispuse spre centrul măduvei spinării, în timp ce fibrele care pătrund în măduvă la niveluri mai înalte se dispun lateral în straturi succesive.

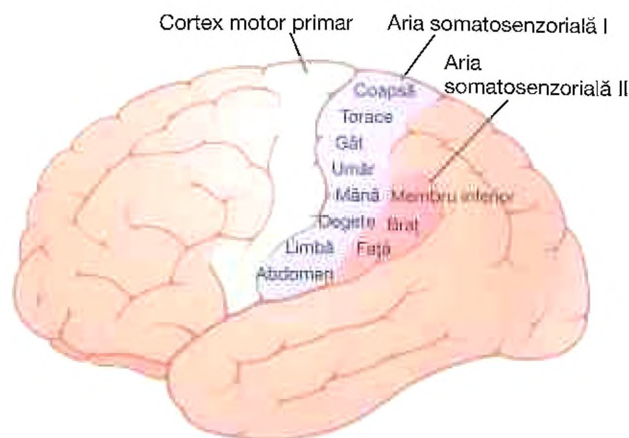


Figura 48-6. Două arii somatosenzoriale corticale, ariile somatosenzoriale I și II.

Orientarea spațială distinctă se menține și la nivelul talamusului, astfel încât regiunea inferioară a corpului este reprezentată în zonele cele mai laterale ale complexului ventrobazal, în timp ce capul și fața sunt reprezentate în zonele mediale ale complexului. Datorită decusației fibrelor din lemniscurile mediale la nivelul bulbului, jumătatea stângă a corpului este reprezentată în jumătatea dreaptă a talamusului, iar jumătatea dreaptă a corpului este reprezentată în jumătatea stângă a talamusului.

CORTEXUL SOMATOSENZORIAL

Figura 48-5 redă o reprezentare grafică a cortexului cerebral uman, în care se observă că acesta este divizat în aproximativ 50 de arii distincte denumite *ariile lui Brodmann*, pe baza unor diferențe structurale histologice. Importanța acestei reprezentări grafice este conferită de utilizarea ei de către neurofiziologi și neurologi pentru a face referire numerică la diferitele regiuni funcționale ale cortexului uman.

În figură se observă *fisura centrală* (denumită de asemenea *șanț central*), care se extinde transversal pe suprafața creierului. În general, semnale senzoriale care transmit toate tipurile de senzație se proiectează în cortexul cerebral imediat posterior de șanțul central. Iar jumătatea anterioară a *lobului parietal* este regiunea unde se realizează în principal recepția și interpretarea *semnalelor somatosenzoriale*. Jumătatea posterioară a lobului parietal asigură însă niveluri mai înalte de interpretare.

Semnalele vizuale se proiectează în *lobul occipital*, iar *semnalele auditive* în *lobul temporal*.

În schimb, regiunea cortexului cerebral situată anterior de șanțul central și care alcătuiește jumătatea posterioară a lobului frontal este denumită *cortex motor*, rolul său fiind reprezentat aproape în întregime de controlul contracțiilor musculare și al mișcărilor corpului. O mare parte din controlul motor se realizează ca răspuns la semnalele somatosenzoriale provenite din ariile senzoriale ale cortexului, care furnizează în permanență informații cortexului motor asupra pozițiilor și mișcărilor diferitelor segmente ale corpului.

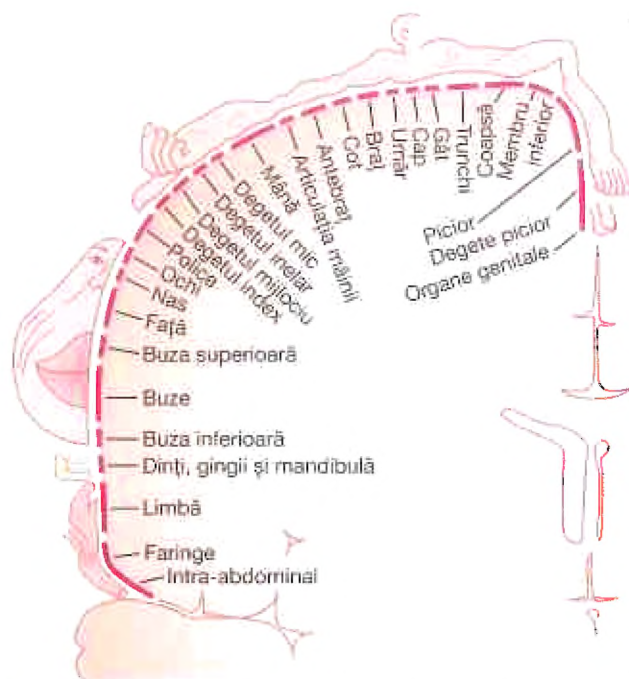


Figura 48-7. Reprezentarea diferitelor regiuni ale corpului la nivelul ariei somatosenzoriale I din cortex. *(După Penfield W, Rasmussen T: Cerebral Cortex of Man: A Clinical Study of Localization of Function. New York: Hafner, 1968.)*

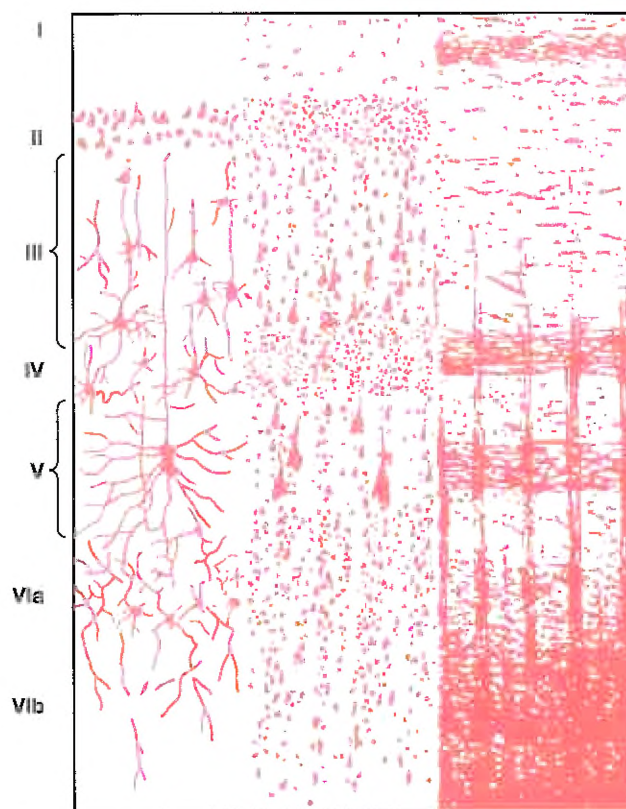


Figura 48-8. Structura cortexului cerebral: I, stratul molecular; II, stratul granular extern; III, stratul celulelor piramidale mici; IV, stratul granular intern; V, stratul celulelor piramidale mari; și VI, stratul celulelor fusiforme sau polimorfe. *(După Ranson SW, Clark SL: Anatomy of the Nervous System. Philadelphia: WB Saunders, 1959.)*

Ariile somatosenzoriale I și II. În **Figura 48-6** sunt ilustrate două arii somatosenzoriale separate localizate la nivelul lobului parietal anterior, denumite *aria somatosenzorială I* și *aria somatosenzorială II*. La nivelul acestor două arii se observă o orientare spațială distinctă și separată a diferitelor regiuni ale corpului. Aria somatosenzorială I este însă mult mai mare și mai importantă decât aria somatosenzorială II, astfel încât în practica uzuală termenul „cortex somatosenzorial" se referă aproape întotdeauna la aria I.

Aria somatosenzorială I are un grad înalt de localizare al diferitelor părți ale corpului, fapt ilustrat în **Figura 48-6** prin denumirile tuturor regiunilor corpului. În schimb, localizarea este imprecisă în cazul ariei somatosenzoriale II, la nivelul căreia fața este reprezentată anterior, brațele central, iar membrele inferioare posterior.

Informațiile disponibile despre funcționarea ariei somatosenzoriale II sunt insuficiente. Se cunoaște faptul că semnalele care pătrund în această arie sosesc de la nivelul trunchiului cerebral, fiind transmise ascendent de la nivelul fiecărui hemicorp. În plus, numeroase semnale sosesc secundar din aria somatosenzorială I, precum și de la alte arii corticale senzoriale, inclusiv de la cortexul vizual și cel auditiv. Pentru funcționarea ariei somatosenzoriale II sunt necesare proiecții ale neuronilor din aria somatosenzorială I. Îndepărtarea unor regiuni ale ariei somatosenzoriale II nu are însă niciun efect evident asupra activității neuronilor din aria somatosenzorială I. Astfel, o mare parte din informațiile cunoscute despre sensibilitatea somatică pare a fi explicată de funcțiile ariei somatosenzoriale I.

Orientarea spațială a semnalelor din diferite regiuni ale corpului la nivelul ariei somatosenzoriale I. Aria somatosenzorială I este situată imediat posterior de șanțul central, fiind localizată în girusul postcentral al cortexului cerebral uman (în ariile Brodmann 3, 1 și 2).

În **Figura 48-7** este prezentată o secțiune transversală prin creier la nivelul *girusului postcentral*, care evidențiază reprezentarea diferitelor regiuni ale corpului în zone separate ale ariei somatosenzoriale I. Se observă însă că fiecare regiune laterală a cortexului recepționează informații senzoriale aproape exclusiv din jumătatea controlaterală a corpului.

Unele regiuni ale corpului sunt reprezentate prin arii întinse la nivelul cortexului somatic - buzele în cea mai mare măsură, urmate de față și police - în timp ce trunchiul și regiunile inferioare ale corpului sunt reprezentate prin arii relativ mici. Dimensiunile acestor arii sunt direct proporționale cu numărul de receptori senzoriali specializați din fiecare regiune periferică corespunzătoare a corpului. De exemplu, la nivelul buzelor și al policelui există un număr mare de terminații nervoase specializate, în timp ce tegumentul de la nivelul trunchiului conține un număr redus.

Se observă de asemenea că extremitatea cefalică este reprezentată în regiunea cea mai laterală a ariei somatosenzoriale I, în timp ce jumătatea inferioară a corpului este reprezentată în regiunea medială.

Straturile cortexului somatosenzorial și funcțiile acestora

Cortexul cerebral conține *șase* straturi de neuroni, începând cu stratul I localizat adiacent de suprafața cerebrală și avansând progresiv în profunzime spre stratul VI, după cum se observă în **Figura 48-8**. Neuronii din fiecare strat îndeplinesc funcții diferite în comparație cu neuronii din celelalte straturi. Unele dintre aceste funcții sunt:

1. Semnalul senzorial aferent stimulează inițial stratul neuronal IV; ulterior semnalul se propagă spre suprafața cortexului și spre straturile profunde.
2. Straturile I și II recepționează semnale aferente difuze, nespecifice, de la nivelul centrilor cerebrali inferiori, care facilitează anumite regiuni corticale; acest sistem este descris în Capitolul 58. Semnalele aferente controlează în special nivelul de ansamblu al excitabilității regiunilor stimulate.
3. Neuronii din straturile II și III trimit axoni spre regiunile omoloage ale cortexului cerebral de partea opusă, prin intermediul *corpului calos.*
4. Neuronii din straturile V și VI trimit axoni spre regiunile mai profunde ale sistemului nervos. Cei din stratul V sunt în general mai mari și se proiectează în regiuni aflate la o distanță mai mare, de exemplu în ganglionii bazali, trunchiul cerebral și măduva spinării, la nivelul cărora controlează transmiterea semnalelor. Un număr foarte mare de axoni ai neuronilor din stratul VI ajung la talamus, transmițând semnale corticale care contribuie la controlul nivelului de excitație al semnalelor senzoriale aferente care pătrund în talamus.

Cortexul senzorial este organizat în coloane verticale de neuroni; fiecare coloană detectează o anumită arie senzorială a organismului cu un tip specific de sensibilitate

Din punct de vedere funcțional, neuronii cortexului somatosenzorial sunt organizați în coloane verticale care se extind la nivelul tuturor celor șase straturi corticale. Fiecare coloană are diametrul cuprins între 0,3 și 0,5 milimetri și conține aproximativ 10.000 de corpi celulari neuronali. Fiecare dintre aceste coloane deservește o sensibilitate specifică unică, astfel încât unele coloane răspund la stimularea receptorilor de întindere periarticulari, altele la stimularea tactilă a firelor de păr, altele la aplicarea localizată a unei presiuni ușoare în anumite puncte ale tegumentului și așa mai departe. La nivelul stratului IV, unde semnalele aferente senzoriale pătrund inițial la nivelul cortexului, coloanele de neuroni funcționează aproape complet separat una de alta. La alte niveluri ale coloanelor există interacțiuni care inițiază analiza semnificațiilor aferențelor senzoriale.

În primii 5-10 milimetri din porțiunea anterioară a girusului postcentral există un număr foarte de mare de coloane verticale localizate profund în șanțul central, în aria Brodmann 3A, care răspund la stimularea receptorilor de întindere din mușchi, tendoane și articulații. Multe dintre semnalele provenite de la aceste coloane senzoriale se propagă spre anterior, direct la cortexul motor localizat imediat anterior de șanțul central. Aceste semnale au un rol major în controlul semnalelor motorii fluente care activează secvențial contracțiile musculare.

Pe măsură ce se avansează spre zona posterioară a ariei somatosenzoriale I, tot mai multe coloane verticale răspund la stimularea receptorilor cutanați cu adaptare mai lentă, iar mai posterior există numeroase coloane sensibile la presiunea profundă.

În partea cea mai posterioară a ariei somatosenzoriale I, aproximativ 6% dintre coloanele verticale răspund numai când un stimul se deplasează pe suprafața tegumentului într-o anumită direcție. Acesta este un nivel de ordin mai înalt al interpretării semnalelor senzoriale; procesul devine și mai complex pe măsură ce semnalele se distribuie mai mult spre posterior, de la aria somatosenzorială I spre cortexul parietal, ajungând într-o regiune denumită *aria somatosenzorială de asociație*, după cum se va vedea în cele ce urmează.

Funcțiile ariei somatosenzoriale I

Excizia largă bilaterală a ariei somatosenzoriale I determină pierderea următoarelor tipuri de percepție senzorială:

1. Individul este incapabil de a localiza cu precizie diferitele senzații din regiunile corpului. Poate însă localiza grosier aceste senzații, de exemplu la nivelul unei mâini, al unei anumite regiuni a trunchiului sau la nivelul unuia dintre membrele inferioare. Astfel, este evident faptul că trunchiul cerebral, talamusul sau alte regiuni cerebrale, care nu au în mod normal legătură cu sensibilitatea somatică, pot localiza cu aproximație sursa stimulării.
2. Persoana este incapabilă să aprecieze variațiile fine ale presiunii aplicate asupra unei regiuni a corpului.
3. Persoana este incapabilă să aprecieze greutatea obiectelor.
4. Persoana este incapabilă să aprecieze dimensiunile sau forma obiectelor. Fenomenul este denumit *astereognozie.*
5. Persoana este incapabilă să aprecieze textura materialelor, deoarece acest tip de apreciere depinde de senzații fine generate la deplasarea degetelor pe suprafața care trebuie să fie evaluată.

Se observă că în această listă nu există nicio mențiune referitoare la pierderea sensibilității dureroase și termice. În absența specifică numai a ariei somatosenzoriale I, aceste tipuri de sensibilitate sunt menținute atât calitativ cât și ca intensitate. Însă senzațiile sunt slab localizate, ceea ce indică faptul că *localizarea* durerii și a temperaturii depinde în mare măsură de proiecția topografică a regiunilor corpului în aria somatosenzorială I pentru localizarea sursei.

ARII SOMATOSENZORIALE DE ASOCIAȚIE

Ariile Brodmann 5 și 7 ale cortexului cerebral, localizate în cortexul parietal, posterior de aria somatosenzorială I (a se vedea **Figura 48-5**), au roluri importante în descifrarea semnificațiilor profunde ale informațiilor senzoriale care ajung la nivelul ariilor somatosenzoriale. Din acest motiv, aceste arii sunt denumite *arii somatosenzoriale de asociație.*

În anumite situații, stimularea electrică a unei arii somatosenzoriale de asociație poate determina o persoană aflată în stare de veghe să perceapă o senzație complexă la nivelul corpului, iar uneori „senzația" unui obiect - de exemplu un cuțit sau o minge. În consecință, pare evident faptul că aria somatosenzorială de asociație combină informații care sosesc din multiple regiuni ale ariei somatosenzoriale primare pentru a le descifra semnificația. Constatările se corelează cu dispoziția anatomică a tracturilor neuronale care pătrund în aria somatosenzorială de asociație, deoarece aceasta primește semnale de la (1) aria somatosenzorială I, (2) nucleii ventrobazali talamici, (3) alte arii talamice, (4) cortexul vizual și (5) cortexul auditiv.

Efectul îndepărtării ariei somatosenzoriale de asociație - amorfosinteza. Când aria somatosenzorială de asociație de la nivelul unei emisfere cerebrale este îndepărtată, persoana în cauză își pierde capacitatea de a recunoaște obiecte complexe și forme complexe percepute în jumătatea controlaterală a corpului. În plus, persoana respectivă pierde capacitatea de a percepe forma propriului corp sau a regiunilor corpului din jumătatea opusă. De fapt, practic nu mai ține cont de jumătatea opusă a corpului - sau altfel spus, uită faptul că aceasta este prezentă. Din acest motiv, omite frecvent să utilizeze funcțiile motorii asociate jumătății respective a corpului. În mod similar, când percepe obiecte, individul în cauză are tendința de a recunoaște numai o parte a obiectului și poate uita de existența celeilalte. Acest deficit senzorial complex este denumit *amorfosinteză.*

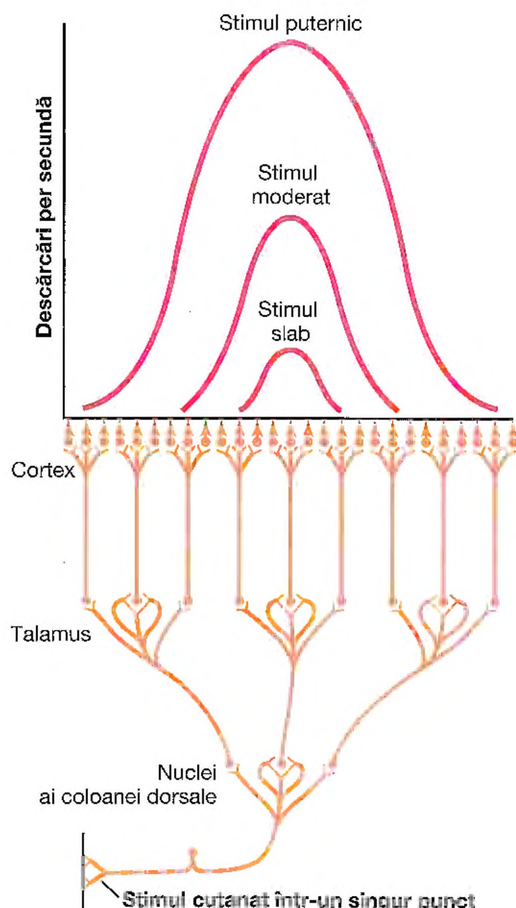


Figura 48-9. Transmiterea unui stimul punctiform către cortexul cerebral.

CARACTERISTICILE DE ANSAMBLU ALE TRANSMITERII SEMNALULUI ȘI ALE ANALIZEI LA NIVELUL SISTEMULUI COLOANĂ DORSALĂ – LEMNISC MEDIAL

Circuitele neuronale elementare de la nivelul sistemului coloană dorsală - lemnisc medial. În partea inferioară a **Figurii 48-9** se observă organizarea elementară a circuitelor neuronale din coloana dorsală a măduvei spinării, fiind evidențiat faptul că la fiecare etaj sinaptic se produce divergență. Curbele din partea superioară a figurii ilustrează faptul că neuronii corticali cu descărcare maximă sunt cei din regiunea centrală a „câmpului" cortical corespunzători fiecăruia dintre receptori. Astfel, un stimul slab determină numai descărcarea neuronilor cu localizare centrală. Un stimul mai puternic determină descărcarea unui

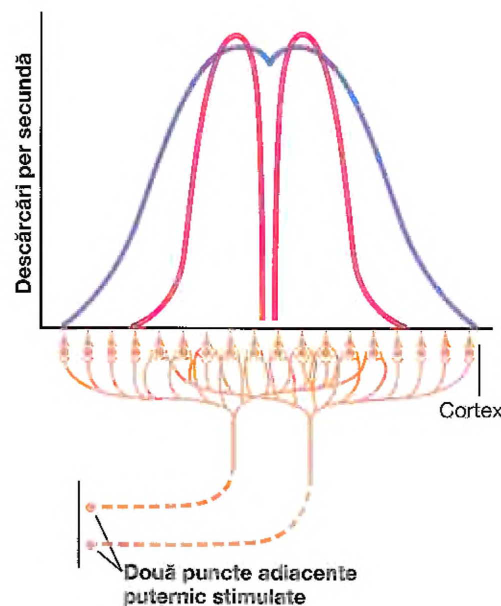


Figura 48-10. Transmiterea spre cortex a semnalelor cu originea la nivelul a două regiuni punctiforme adiacente de stimulare. *Curba de culoare albastră* reprezintă tiparul de stimulare corticală realizat în lipsa „inhibiției laterale", iar cele două *curbe de culoare roșie* reprezintă tiparul de stimulare existent când inhibiția „laterală" se produce.

număr și mai mare de neuroni, însă cei din centru se descarcă cu o rată considerabil mai mare în comparație cu cei situați la distanță de centru.

Sensibilitatea discriminatorie între două puncte. O metodă utilizată frecvent pentru testarea discriminării tactile este determinarea capacității unei persoane de a realiza distincția între două puncte stimulate. În cadrul acestui test se folosesc două ace care înțeapă ușor tegumentul simultan, iar persoana menționează dacă simte un singur stimul sau doi stimuli distincți. La nivelul vârfurilor degetelor, în mod normal o persoană poate distinge două puncte de stimulare separate chiar când între cele două ace există o distanță de numai 1-2 milimetri. La nivelul toracelui posterior însă, între ace trebuie să existe o distanță de 30-70 milimetri pentru a fi percepute două puncte separate de stimulare. Această diferență se explică prin numărul diferit de receptori tactili specializați localizați la nivelul celor două regiuni.

În **Figura 48-10** este prezentat mecanismul prin care calea de conducere de la nivelul coloanei dorsale (precum și alte căi senzoriale) transmite informația pentru discriminarea între două puncte. În figură sunt ilustrate două puncte adiacente intens stimulate de la nivelul tegumentului, precum și regiunile din cortexul somatosenzorial (mult mărite) stimulate de semnalele cu originea la nivelul celor două puncte. Curba de culoare albastră ilustrează tiparul spațial al excitației corticale când ambele puncte cutanate sunt stimulate simultan. Se observă că zona rezultantă a excitației are două vârfuri separate. Aceste două vârfuri, separate de o incizură, permit cortexului senzorial să detecteze două puncte de stimulare ca fiind distincte și nu ca fiind un singur punct. Capacitatea aparatului senzorial de a distinge prezența a două puncte de stimulare este puternic influențată de un alt mecanism, *inhibiția laterală*, explicat în paragrafele următoare.

Efectul inhibiției laterale (denumită și inhibiție zonală) asupra creșterii gradului de contrast al tiparului spațial perceput. După cum a fost evidențiat în Capitolul 47, practic fiecare cale senzorială, când este excitată, generează simultan semnale *inhibitoare* laterale; acestea se propagă lateral de semnalul excitator și inhibă neuronii adiacenți. De exemplu, se consideră un neuron excitat de la nivelul unui nucleu din coloana dorsală. Pe lângă semnalul excitator central, există căi laterale scurte care transmit semnale inhibitoare spre neuronii înconjurători. Altfel spus, aceste semnale sunt transmise prin interneuroni suplimentari care secretă un neurotransmițător inhibitor.

Importanța *inhibiției laterale* constă în blocarea propagării laterale a semnalelor excitatoare, cu amplificarea consecutivă a nivelului de contrast al tiparului senzorial perceput de cortexul cerebral.

În cazul coloanei dorsale, semnalele inhibitoare laterale sunt generate la fiecare nivel sinaptic - de exemplu, în (1) nucleii coloanei dorsale ai bulbului, (2) nucleii ventrobazali talamici și (3) cortex. La fiecare dintre aceste niveluri, inhibiția laterală contribuie la blocarea propagării laterale a semnalului excitator. Ca rezultat, semnalul excitator este evidențiat, iar o mare parte din stimularea difuză adiacentă este blocată. Acest efect este reprezentat prin cele două curbe de culoare roșie din **Figura 48-10**, care ilustrează separarea completă a celor două vârfuri când intensitatea inhibiției laterale este ridicată.

Transmiterea senzațiilor cu variație rapidă și a senzațiilor repetitive. Coloana dorsală are o importanță deosebită și în informarea sistemului senzorial despre modificarea rapidă a condițiilor periferice. Pe baza potențialelor de acțiune înregistrate, acest sistem poate recunoaște stimuli variabili care se produc la intervale de până la 1/400 secunde.

Sensibilitatea vibratorie. Semnalele vibratorii sunt rapid repetitive și pot fi detectate ca vibrații până la frecvențe de 700 hertzi. Semnalele vibratorii cu frecvență înaltă au originea la nivelul corpusculilor Pacini din tegument și din țesuturile profunde, însă semnalele cu frecvență mai redusă (sub 200 hertzi) sunt generate și de corpusculii Meissner. Aceste semnale sunt transmise numai prin coloanele dorsale. Din acest motiv, aplicarea unei vibrații (de exemplu, a unui diapazon) în diferite regiuni periferice ale corpului reprezintă o metodă importantă utilizată de neurologi pentru testarea integrității funcționale a coloanelor dorsale.

Interpretarea intensității stimulului senzorial

Stimularea senzorială are rolul de a informa psihicul despre starea organismului și a mediului înconjurător. Ca urmare, este importantă trecerea în revistă a unora dintre principiile referitoare la transmiterea *intensității stimulilor* senzoriali spre nivelurile superioare ale sistemului nervos.

Prima întrebare firească ar fi „cum este posibil ca sistemul senzorial să transmită experiențe senzoriale de intensități atât de variate?" De exemplu, sistemul auditiv poate detecta cea mai ușoară șoaptă, însă poate de asemenea discerne semnificațiile unei explozii, cu toate că diferența dintre intensitățile sonore ale acestor două experiențe este de peste 10 miliarde de ori; ochii pot percepe imagini vizuale la intensități luminoase care variază de până la jumătate de milion de ori; tegumentul poate detecta diferențe de presiune care variază între 10.000 și 100.000 de ori.

Pentru a explica parțial aceste efecte, **Figura 47-4** din capitolul precedent ilustrează relația dintre potențialul de receptor produs la nivelul unui corpuscul Pacini și intensitatea stimulului senzorial. În cazul unui stimul de intensitate redusă, modificări ușoare ale intensității determină creșterea marcată a potențialului, în timp ce la niveluri ridicate ale intensității stimulării, creșterea suplimentară a potențialului de receptor este redusă. Astfel, corpusculul Pacini este capabil de a măsura cu acuratețe *variații* foarte reduse ale stimulării la niveluri mici ale intensității, însă la niveluri ridicate ale intensității stimulării, variația stimulului trebuie să fie mult mai mare pentru a determina același grad de *modificare* a potențialului de receptor.

Mecanismul de transducție pentru detectarea sunetului de către cohlee demonstrează o altă metodă pentru separarea diferitelor grade ale intensității stimulului. Când un sunet stimulează un anumit punct al membranei bazilare, sunetele slabe stimulează numai acele celule ciliate localizate în regiunea unde vibrația sonoră este maximă. Însă pe măsură ce intensitatea sunetului crește, tot mai multe celule ciliate din ambele direcții, aflate la distanță de punctul unde vibrația sonoră este maximă, încep să fie de asemenea stimulate. Astfel, semnalele sunt transmise printr-un număr progresiv mai mare de fibre nervoase, acesta fiind un alt mecanism prin care intensitatea stimulului este comunicată sistemului nervos central. Acest mecanism, asociat cu efectul direct al intensității stimulului asupra frecvenței impulsurilor în fiecare fibră nervoasă, precum și cu numeroase alte mecanisme, creează posibilitatea ca anumite sisteme senzoriale să funcționeze cu o acuratețe rezonabilă la intensități ale stimulării variind de până la 1 milion de ori.

Intervalul extrem de larg al intensității stimulului este important pentru percepția senzorială. Dacă intervalul intensității stimulilor percepuți nu ar fi atât de larg, diferitele sisteme senzoriale ar opera în cea mai mare parte a timpului în afara normelor optime. Acest fapt este demonstrat de încercarea fotografilor amatori de a regla intensitatea luminii fără a utiliza un etalon în momentul utilizării unui aparat fotografic. Dacă intensitatea luminoasă este apreciată numai intuitiv, individul va supraexpune filmul în zilele luminoase și îl va expune prea puțin când lumina ambientală este redusă. Ochii individului sunt însă capabili de a distinge detalii fine ale obiectelor, indiferent dacă acestea se află în lumină puternică sau de intensitate redusă; aparatul de fotografiat nu are însă această capacitate în absența unor reglaje speciale, datorită intervalului critic al intensității luminoase necesar pentru expunerea adecvată a filmului.

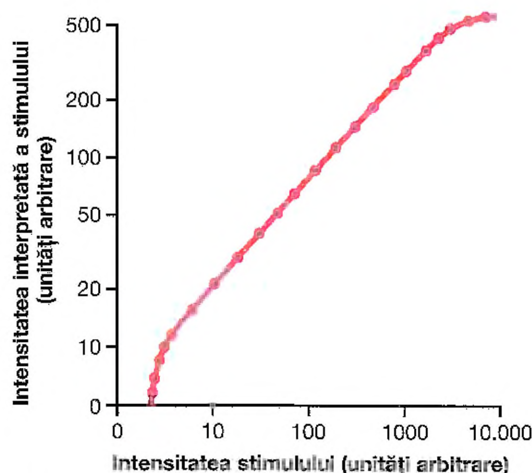


Figura 48-11. Ilustrarea grafică a relației „legii puterii" dintre intensitatea propriu-zisă a stimulului și intensitatea stimulului așa cum este percepută de cortex. De remarcat faptul că legea puterii își pierde valabilitatea la intensități ale stimulului prea mici sau prea mari.

Aprecierea intensității stimulului

Principiul Weber-Fechner – detectarea „raportului" intensității stimulului. La mijlocul secolului XIX, Weber și Fechner au propus principiul conform căruia *variațiile intensității stimulului sunt discriminate aproximativ proporțional cu logaritmul intensității acestuia*. Altfel spus, o persoană care ține în mână o greutate de 30 de grame poate detecta cu dificultate creșterea greutății cu încă 1 gram. În mod similar, când ține în mână 300 de grame, poate detecta cu dificultate o creștere a greutății cu 10 grame. Astfel, în acest exemplu, *raportul* dintre variația intensității stimulului și intensitatea propriu-zisă a stimulului necesar pentru detectarea modificării rămâne practic constant, aproximativ 1/30, aceasta fiind semnificația principiului logaritmic. În termeni matematici:

$$\text{Intensitatea interpretată a semnalului} = \text{Log (Stimul)} + \text{Constantă}$$

Recent a devenit evident faptul că principiul Weber-Fechner este exact din punct de vedere cantitativ numai pentru intensitățile ridicate ale stimulilor vizuali, auditivi și tactili și se aplică doar în mică măsură majorității celorlalte tipuri de stimuli senzoriali. Totuși, principiul Weber-Fechner trebuie reținut, deoarece evidențiază faptul că între intensitatea de fond a stimulului și modificarea adițională necesară pentru ca psihicul să perceapă schimbarea există o relație de proporționalitate directă.

Legea puterii. O altă încercare a specialiștilor în fiziopsihologie de a găsi o relație matematică adecvată este formula următoare, cunoscută sub denumirea de *legea puterii*:

$$\text{Intensitatea interpretată a semnalului} = K \times (\text{Stimul} - k)^y$$

În această formulă, exponentul y și constantele K și k sunt diferite pentru fiecare tip de senzație.

Când această relație este reprezentată grafic utilizând coordonate logaritmice, după cum este ilustrat în **Figura 48-11**, și când constantelor y, K și k li se asociază arbitrar anumite valori, se obține pentru un interval larg al acestor valori o relație liniară între intensitatea interpretată a semnalului și intensitatea propriu-zisă a stimulului, relație valabilă pentru aproape orice tip de percepție senzorială.

SIMȚUL POZIȚIEI ȘI AL MIȘCĂRII MEMBRELOR

Simțul poziției este denumit frecvent *sensibilitate proprioceptivă*. Acesta este împărțit în două subtipuri: (1) *simțul poziției statice sau al posturii*, care se referă la percepția conștientă a orientării în spațiu a segmentelor corpului și (2) *simțul ratei de mișcare*, denumit și *kinestezie* sau *sensibilitate proprioceptivă dinamică*.

Receptorii senzoriali de poziție. Cunoașterea poziției, atât statică cât și dinamică, depinde de cunoașterea unghiurilor tuturor articulațiilor în toate planurile și a ratelor de modificare ale acestora. Ca urmare, numeroase tipuri de receptori ajută la determinarea unghiurilor articulare și sunt

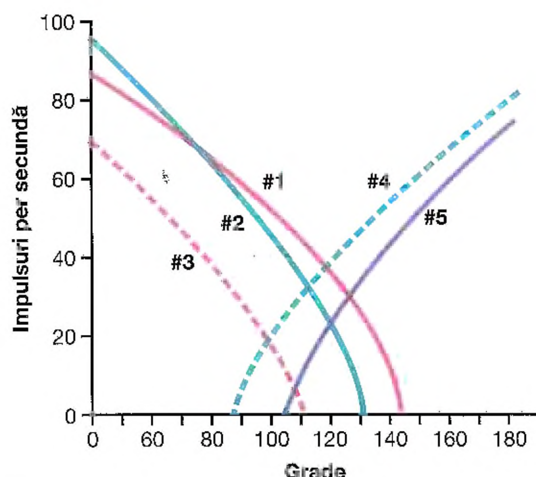


Figura 48-12. Răspunsurile tipice înregistrate la nivelul a cinci neuroni talamici localizați în complexul talamic ventrobazal, atunci când articulația genunchiului execută o mișcare completă. (*Date din Mountcastle VB, Poggie GF, Werner G: The relation of thalamic cell response to peripheral stimuli varied over an intensive continuum. J Neurophysiol 26:807, 1963.*)

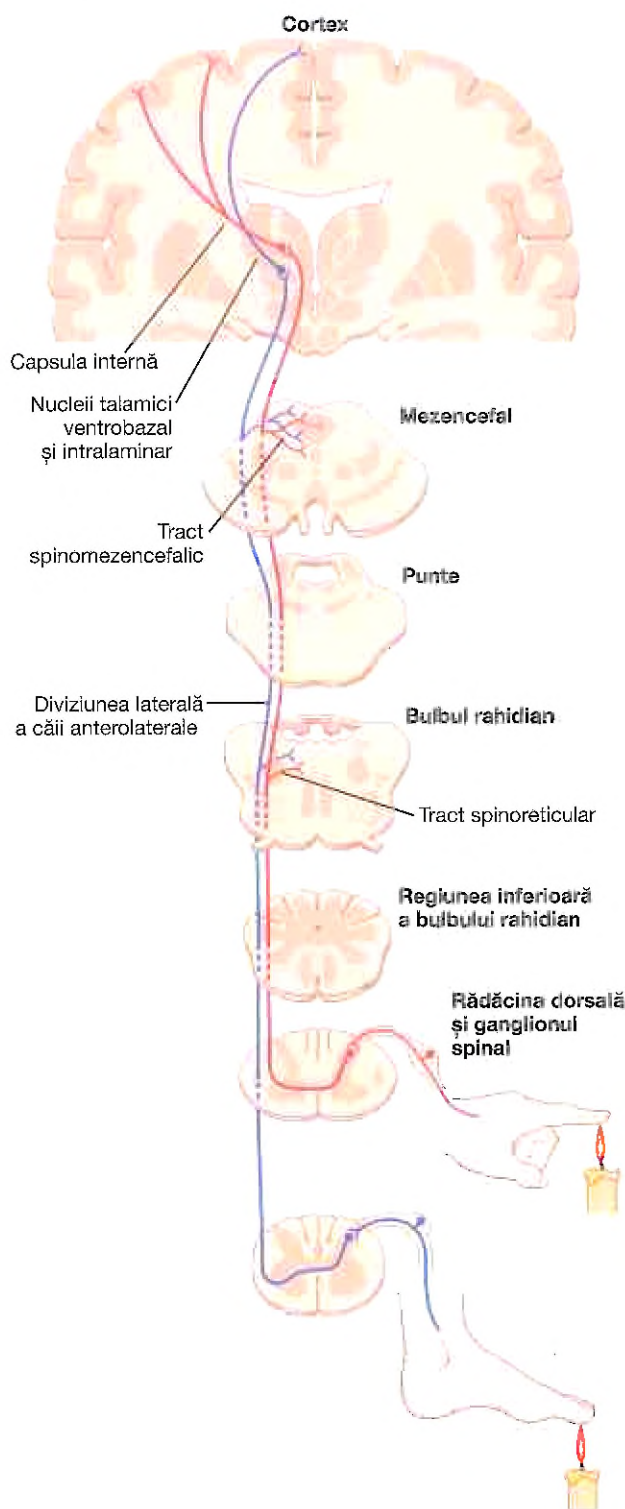


Figura 48-13. Diviziunile anterioară și laterală ale căii somatosenzoriale anterolaterale.

utilizați împreună pentru generarea simțului pozițional. Sunt utilizați atât receptorii tactili cutanați cât și cei profunzi de la nivelul articulațiilor. În cazul degetelor, care prezintă un număr mare de receptori cutanați, până la jumătate din recunoașterea poziției este realizată prin intermediul receptorilor cutanați. În schimb, pentru majoritatea articulațiilor mari ale corpului, receptorii profunzi sunt mai importanți.

Pentru determinarea unghiului articular în mișcările de amplitudine medie, cei mai importanți receptori sunt *fusurile musculare*. Acestea sunt extrem de importante și pentru controlul mișcării musculare, după cum se va vedea în Capitolul 55. Când unghiul unei articulații se modifică, unii mușchi sunt elongați în timp ce alții sunt relaxați, iar informația netă referitoare la întinderea de la nivelul fusurilor musculare este transmisă spre sistemul integrativ din măduva spinării și spre regiunile superioare ale sistemului coloană dorsală, pentru descifrarea angulației articulare.

La unghiuri articulare extreme, întinderea ligamentelor și a țesuturilor profunde periarticulare reprezintă un factor suplimentar important pentru determinarea poziției. Tipurile de terminații senzoriale utilizate în acest scop sunt corpusculii Pacini, terminațiile Ruffini și receptori similari cu receptorii Golgi localizați la nivelul tendoanelor musculare.

Corpusculii Pacini și fusurile musculare sunt structuri adaptate în mod special pentru detectarea variațiilor rapide. Se pare că aceștia sunt receptorii cu rolul cel mai important în detectarea ratei de mișcare.

Procesarea informațiilor despre poziție la nivelul căii coloană dorsală – lemnisc medial. În **Figura 48-12** se observă că *neuronii talamici* activați de rotația articulară se încadrează în două categorii: (1) cei stimulați maximal când articulația se află în rotație completă și (2) cei stimulați maximal când articulația se află în rotație minimă. Astfel, semnalele de la receptorii articulari individuali sunt utilizate pentru a informa creierul asupra gradului de rotație a fiecărei articulații.

TRANSMITEREA SEMNALELOR SENZORIALE MAI PUȚIN FINE PRIN CALEA ANTEROLATERALĂ

Spre deosebire de coloana dorsală, calea anterolaterală care conduce semnalele senzoriale ascendent prin măduva spinării spre creier transmite semnale senzoriale care nu necesită o localizare foarte precisă a sursei și în cazul cărora nu este necesară discriminarea unor variații fine ale intensității stimulului. Aceste tipuri de semnale cuprind durerea, căldura, frigul, sensibilitatea tactilă protopatică (grosieră), gâdilatul, pruritul și senzațiile sexuale. În Capitolul 49 vor fi discutate sensibilitatea dureroasă și sensibilitatea termică.

Anatomia căii anterolaterale

Fibrele anterolaterale din măduva spinării au originea în special în laminele I, IV, V și VI din cornul dorsal (a se vedea **Figura 48-2**). Aceste lamine reprezintă locul în care multe dintre fibrele nervoase senzoriale ale rădăcinii posterioare a nervilor spinali se proiectează după ce pătrund în măduvă.

După cum este ilustrat în **Figura 48-13**, fibrele anterolaterale decusează imediat la nivelul *comisurii anterioare* a măduvei spinării și pătrund în *coloanele anterioară* și *laterală* din jumătatea opusă, unde au traiect ascendent și ajung la creier pe calea *tracturilor spinotalamic anterior* și *spinotalamic lateral*.

Cele două tracturi spinotalamice se termină la două niveluri: (1) la nivelul *nucleilor reticulari ai trunchiului cerebral* și (2) în două complexe nucleare diferite ale talamusului, *complexul ventrobazal* și *nucleii intralaminari*. În general, semnalele tactile sunt transmise la complexul ventrobazal, fiind proiectate în unii dintre aceiași nuclei talamici unde se proiectează și semnale tactile sosite pe calea coloanei dorsale. De la acest nivel, semnalele sunt transmise la cortexul somatosenzorial împreună cu semnalele din coloanele dorsale.

În mod contrar, numai o mică fracțiune din semnalele dureroase se proiectează direct în complexul ventrobazal talamic. În schimb, cele mai multe semnale dureroase ajung în nucleii reticulari ai trunchiului cerebral și de la acel nivel sunt transmise la nucleii intralaminari talamici, unde semnalele dureroase sunt procesate suplimentar, după cum va fi discutat în detaliu în Capitolul 49.

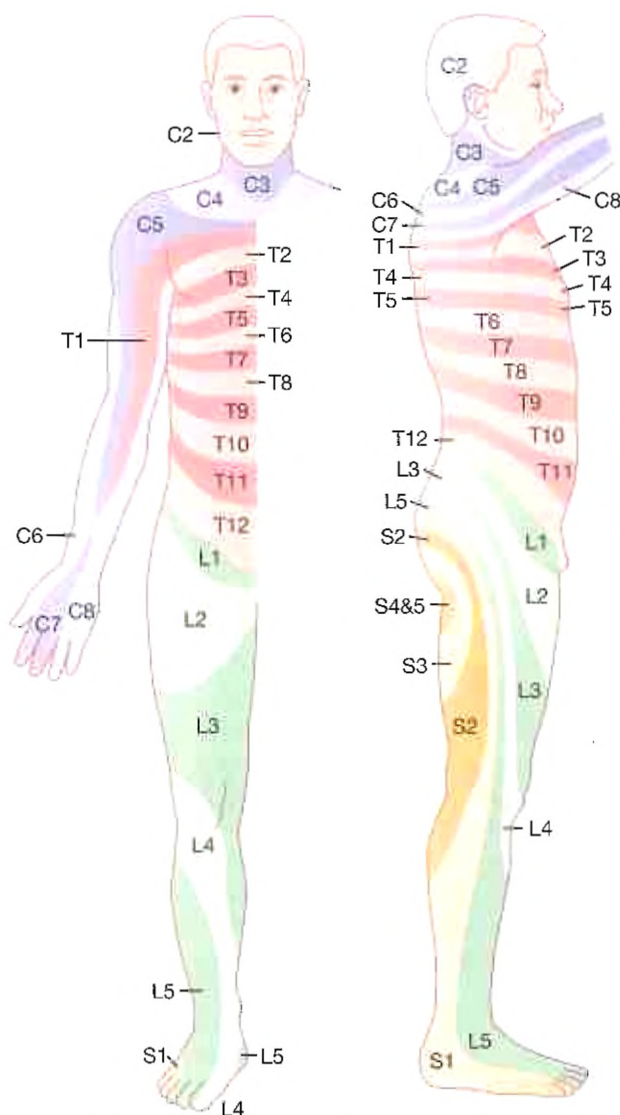


Figura 48-14. Dermatoamele. (*Modificat după Grinker RR, Sahs AL: Neurology, 6th ed. Springfield, Ill: Charles C. Thomas, 1966.*)

CARACTERISTICILE TRANSMITERII SEMNALELOR PE CALEA ANTEROLATERALĂ

În general, transmiterea semnalelor pe calea anterolaterală se bazează pe aceleași principii valabile și în cazul sistemului coloană dorsală - lemnisc medial, cu excepția următoarelor diferențe: (1) vitezele de transmitere reprezintă numai o treime până la o jumătate din vitezele de transmitere de la nivelul sistemului coloană dorsală - lemnisc medial, valorile fiind între 8 și 40 m/sec; (2) gradul de localizare spațială a semnalelor este redus; (3) gradațiile intensităților sunt de asemenea mult mai puțin exacte, pentru majoritatea senzațiilor fiind recunoscute între 10 și 20 gradații ale intensității stimulilor, spre deosebire de până la 100 de gradații în cazul coloanelor dorsale; și (4) capacitatea de a transmite semnale cu variabilitate rapidă sau rapid repetitive este redusă.

În mod evident, sistemul anterolateral este un sistem de transmitere mai rudimentar în comparație cu sistemul coloană dorsală - lemnisc medial. Cu toate acestea, anumite tipuri de sensibilitate sunt transmise numai prin acest sistem, nefiind deloc transmise prin sistemul coloană dorsală - lemnisc medial. Aceste tipuri de sensibilitate includ durerea, temperatura, gâdilatul, pruritul și senzațiile sexuale, adițional la sensibilitatea tactilă grosieră (protopatică) și presională.

Aspecte speciale ale funcției somatosenzoriale

Funcția talamusului în relație cu sensibilitatea somatică

Când cortexul somatosenzorial al unei ființe umane este distrus, persoana în cauză își pierde în mare parte sensibilitatea tactilă epicritică (fină), dar sensibilitatea tactilă protopatică (grosieră) poate fi recuperată parțial. În consecință, se presupune că talamusul (precum și alți centrii inferiori) deține într-o mică măsură capacitatea de a discrimina senzațiile tactile, deși în mod normal funcția principală a talamusului este de a transmite acest tip de informații către cortex.

Pe de altă parte, pierderea cortexului somatosenzorial are un efect redus asupra percepției durerii și numai un efect moderat asupra percepției termice. Ca urmare, există suficiente motive pentru a considera că regiunea inferioară a trunchiului cerebral, talamusul și alte regiuni asociate de la baza creierului au roluri dominante în discriminarea acestor sensibilități. Este interesant faptul că aceste tipuri de sensibilitate au apărut foarte devreme în dezvoltarea filogenetică a animalelor, în timp ce sensibilitatea tactilă epicritică și cortexul somatosenzorial au apărut mult mai târziu în evoluție.

Controlul cortical al sensibilității somatosenzoriale – fibre „corticofugale"

Pe lângă semnalele somatosenzoriale transmise de la periferie către creier, sunt transmise retrograd impulsuri *corticofugale* de la cortexul cerebral spre stațiile inferioare de releu senzorial de la nivelul talamusului, bulbului și măduvei spinării; acestea controlează intensitatea aferențelor senzoriale.

Fibrele corticofugale sunt aproape în totalitate inhibitoare, astfel încât atunci când intensitatea aferențelor senzoriale devine prea mare, impulsurile corticofugale reduc automat transmiterea la nivelul nucleilor cu funcție de releu. Această acțiune are două efecte: în primul rând, reduce propagarea laterală a semnalelor senzoriale spre neuronii adiacenți, crescând astfel gradul de acuratețe a semnalului. În al doilea rând, menține funcționarea sistemului senzorial într-un interval de sensibilitate care nu este atât de îngust încât semnalele să fie ineficace și nici atât de larg încât sistemul să fie suprasolicitat și să nu mai poată diferenția diferitele tipare senzoriale. Acest principiu al controlului senzorial corticofugal este utilizat de toate sistemele senzoriale, nu numai de sistemul somatic, după cum va fi explicat în capitolele următoare.

Ariile cutanate segmentare ale sensibilității - dermatoamele

Fiecare nerv spinal inervează o arie cutanată specifică denumită *dermatom*. Din reprezentarea grafică a dermatoamelor în **Figura 48-14** reiese că acestea au margini bine delimitate, însă acest fapt nu corespunde realității deoarece între dermatoamele adiacente există un grad oarecare de suprapunere.

În imagine se observă că regiunea perianală a corpului corespunde dermatomului asociat celui mai distal segment al măduvei, dermatomul S5. La embrion, aceasta este regiunea caudală și în același timp regiunea cea mai distală a corpului. Membrele inferioare au origine embriologică la nivelul segmentelor lombare și sacrale superioare (între L2 și S3) și nu la nivelul segmentelor sacrale distale, după cum indică **Figura 48-14**. Reprezentarea grafică din această imagine (harta dermatoamelor) poate fi utilizată pentru a localiza nivelul la care s-a produs o leziune medulară concretizată prin alterarea senzațiilor periferice.

Bibliografie

Abraira VE, Ginty DD: The sensory neurons of touch. Neuron 79:618, 2013.

Bautista DM, Wilson SR, Hoon MA: Why we scratch an itch: the molecules, cells and circuits of itch. Nat Neurosci 17:175, 2014.

Bizley JK, Cohen YE: The what, where and how of auditory-object perception. Nat Rev Neurosci 14:693, 2013.

Bosco G, Poppele RE: Proprioception from a spinocerebellar perspective. Physiol Rev 81:539, 2001.

Chadderton P, Schaefer AT, Williams SR, Margrie TW: Sensory-evoked synaptic integration in cerebellar and cerebral cortical neurons. Nat Rev Neurosci 15:71, 2014.

Chalfie M: Neurosensory mechanotransduction. Nat Rev Mol Cell Biol 10:44, 2009.

Delmas P, Hao J, Rodat-Despoix L: Molecular mechanisms of mechanotransduction in mammalian sensory neurons. Nat Rev Neurosci 12:139, 2011.

Fontanini A, Katz DB: Behavioral states, network states, and sensory response variability. J Neurophysiol 100:1160, 2008.

Fox K: Experience-dependent plasticity mechanisms for neural rehabilitation in somatosensory cortex. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 364:369, 2009.

Hsiao S: Central mechanisms of tactile shape perception. Curr Opin Neurobiol 18:418, 2008.

Jeffry J, Kim S, Chen ZF: Itch signaling in the nervous system. Physiology (Bethesda) 26:286, 2011.

Johansson RS, Flanagan JR: Coding and use of tactile signals from the fingertips in object manipulation tasks. Nat Rev Neurosci 10:345, 2009.

Kaas JH: Evolution of columns, modules, and domains in the neocortex of primates. Proc Natl Acad Sci U S A 109(Suppl 1):10655, 2012.

LaMotte RH, Dong X, Ringkamp M: Sensory neurons and circuits mediating itch. Nat Rev Neurosci 15:19, 2014.

Pelli DG, Tillman KA: The uncrowded window of object recognition. Nat Neurosci 11:1129, 2008.

Proske U, Gandevia SC: The proprioceptive senses: their roles in signaling body shape, body position and movement, and muscle force. Physiol Rev 92:1651, 2012.

Suga N: Tuning shifts of the auditory system by corticocortical and corticofugal projections and conditioning. Neurosci Biobehav Rev 36:969, 2012.

Wolpert DM, Diedrichsen J, Flanagan JR: Principles of sensorimotor learning. Nat Rev Neurosci 12:739, 2011.



Sistemul somatosenzorial: II. Durerea, cefaleea și sensibilitatea termică

Numeroase afecțiuni ale organismului sunt însoțite de durere. Mai mult, capacitatea de a diagnostica diferite boli depinde într-o mare măsură de cunoștințele medicului referitoare la aspectele variate ale durerii. Din aceste motive, prima parte a acestui capitol este dedicată în special durerii și bazelor fiziologice ale unor fenomene clinice asociate.

Durerea apare de fiecare dată în cazul unui țesut lezat și determină individul să acționeze pentru a îndepărta stimulul dureros. Chiar și activități uzuale precum menținerea poziției șezânde pentru o perioadă lungă de timp, cu sprijin pe tuberozitățile ischiadice, poate determina distrugeri tisulare cauzate de absența fluxului sangvin la nivelul tegumentului comprimat de greutatea corpului. Când tegumentul devine dureros ca urmare a ischemiei, persoana își modifică poziția în mod inconștient. În cazul dispariției sensibilității dureroase, de exemplu după o leziune a măduvei spinării, durerea nu poate fi percepută, iar ca urmare individul nu își modifică poziția. În consecință, în scurt timp se produce distrugerea și descuamarea completă a tegumentului comprimat.

TIPURI DE DURERE ȘI CARACTERISTICILE ACESTEIA – DURERea RAPIDĂ ȘI DUREREA LENTĂ

Durerea a fost clasificată în două tipuri principale: *durere rapidă* și *durere lentă*. Durerea rapidă este percepută după 0,1 secunde de la aplicarea unui stimul dureros, în timp ce durerea lentă debutează după 1 secundă sau mai mult, iar ulterior crește treptat în intensitate pe parcursul mai multor secunde, uneori minute. În acest capitol se va vedea faptul că pentru aceste două tipuri de durere există căi de conducere diferite, fiecare dintre ele având caracteristici specifice.

Durerea rapidă are numeroase denumiri alternative, de exemplu *durere ascuțită, durere cu caracter de înțepătură, durere acută* sau *durere de tip electric*. Durerea de acest tip este percepută atunci când tegumentul este înțepat, secționat sau ars. Este de asemenea percepută atunci când la nivelul tegumentului este aplicat un șoc electric. Durerea rapidă de tip ascuțit nu poate fi percepută la nivelul țesuturilor profunde ale corpului.

Durerea lentă are de asemenea denumiri alternative, de exemplu *durere cu caracter de arsură, durere surdă, durere emetizantă* sau *durere cronică*. Acest tip de durere este de obicei asociat cu *distrugerea tisulară*. Poate conduce la suferință prelungită, greu de suportat. Poate fi percepută atât la nivelul tegumentului, cât și la nivelul oricărui țesut profund sau organ.

NOCICEPTORII ȘI STIMULAREA ACESTORA

Nociceptorii sunt terminații nervoase libere. Receptorii pentru durere (nciceptorii) de la nivelul tegumentului și al altor țesuturi sunt reprezentați de terminații nervoase libere. Acești receptori sunt larg răspândiți în straturile *cutanate* superficiale și în anumite țesuturi interne - precum *periostul, pereții arteriali, suprafețele articulare* - precum și la nivelul cutiei craniene, în *falx cerebri* și *tentorium* (*cortul cerebelului*). Majoritatea celorlalte țesuturi profunde conțin numai un număr redus de receptori pentru durere; cu toate acestea, leziunile tisulare întinse se pot suma pentru a genera un tip de durere cronică lentă la nivelul regiunii afectate.

Trei tipuri de stimuli excită nociceptorii - stimuli mecanici, termici și chimici. Durerea poate fi generată de numeroase tipuri de stimuli. Aceștia sunt clasificați în *stimuli dureroși mecanici, termici* și *chimici*. În general, durerea rapidă este declanșată de stimuli de tip mecanic și termic, în timp durerea lentă poate fi generată de toate cele trei tipuri de stimuli.

Unele dintre substanțele chimice care produc durere de tip chimic sunt *bradikinina, serotonina, histamina, ionii de potasiu, acizii, acetilcolina* și *enzimele proteolitice*. Adițional acestora, *prostaglandinele* și *substanța P* amplifică sensibilitatea terminațiilor dureroase, însă nu le stimulează în mod direct. Substanțele chimice sunt în mod special implicate în declanșarea durerii de tip lent care apare secundar unor leziuni tisulare.

Natura neadaptativă a nociceptorilor. Spre deosebire de majoritatea celorlalți receptori senzoriali ai organismului, receptorii pentru durere se adaptează foarte puțin sau uneori deloc. De fapt, în anumite condiții, excitația fibrelor nervoase dureroase crește progresiv, în special în cazul durerii lente emetizante, pe măsură ce stimularea dureroasă continuă. Creșterea sensibilității receptorilor pentru durere este

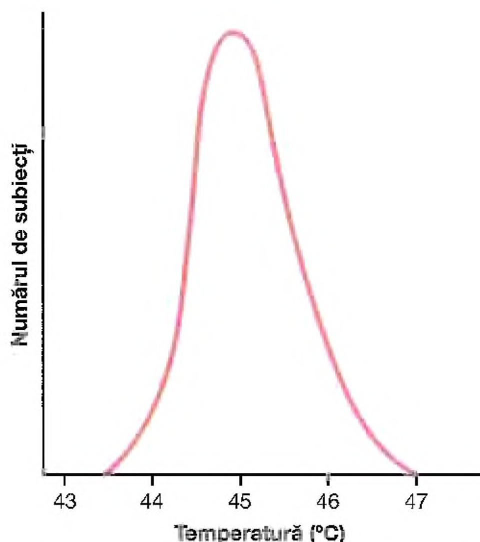


Figura 49-1. Curbă de distribuție obținută prin testarea unui număr mare de indivizi, care ilustrează valoarea minimă a temperaturii la nivel cutanat care produce durere. (*Modificat după Hardy JD: Nature of pain. J Clin Epidemiol 4:22, 1956.*)

denumită *hiperalgezie.* Lipsa de adaptare a nociceptorilor este importantă deoarece prezența durerii menține persoana conștientă de stimulul care lezează țesuturile atât timp cât acesta persistă.

STIMULAREA DUREROASĂ ESTE PROPORȚIONALĂ CU RATA PRODUCERII LEZIUNILOR TISULARE

O persoană obișnuită începe să perceapă durere când temperatura la nivel cutanat depășește 45°C, după cum se observă în **Figura 49-1**. Aceasta este temperatura la care apar leziunile tisulare cauzate de căldură; țesuturile sunt în final distruse în cazul în care temperatura rămâne indefinit peste această valoare. Așadar, este evident faptul că durerea cauzată de căldură este strâns corelată cu *rata producerii leziunilor tisulare* și nu cu totalul leziunilor produse anterior.

Intensitatea durerii este de asemenea strâns corelată cu *rata lezării tisulare* secundar acțiunii altor factori decât căldura, cum sunt infecțiile bacteriene, ischemia tisulară, contuzia tisulară etc.

Importanța specială a stimulilor dureroși de natură chimică în timpul lezării tisulare. Extractele de țesuturi lezate determină durere intensă când sunt injectate sub tegumentul normal. Majoritatea substanțelor chimice enumerate anterior, care stimulează nociceptorii chimici, pot fi identificate în aceste extracte. O substanță chimică ce pare a induce durere mai puternică decât celelalte este *bradikinina.* Numeroși cercetători au sugerat că bradikinina ar putea fi agentul responsabil în cea mai mare măsură pentru durerea produsă consecutiv leziunilor tisulare. De asemenea, intensitatea durerii percepute se corelează cu creșterea locală a concentrației ionilor de potasiu sau cu creșterea numărului de enzime proteolitice care lezează direct terminațiile nervoase și care determină durere prin creșterea permeabilității pentru ioni a membranelor fibrelor nervoase.

Durerea cauzată de ischemia tisulară. Întreruperea fluxului sangvin la nivelul unui țesut induce apariția durerii intense în interval de câteva minute. Cu cât rata metabolică a țesutului respectiv este mai intensă, cu atât durerea apare mai rapid. De exemplu, în cazul în care la nivelul regiunii superioare a brațului este aplicată manșeta aparatului de tensiune și este umflată până când fluxul sangvin arterial încetează, contracția mușchilor antebrațului poate conduce uneori la apariția durerii musculare după 15-20 secunde. În absența efortului muscular durerea nu survine decât după 3-4 minute, cu toate că fluxul sangvin muscular rămâne nul.

Una dintre cauzele posibile ale durerii din timpul ischemiei este acumularea unor cantități mari de acid lactic la nivel tisular, care se formează în urma metabolismului anaerob (metabolismul desfășurat în lipsa oxigenului). Probabil că din cauza leziunilor tisulare se sintetizează și alți agenți chimici, precum bradikinina și enzimele proteolitice, care alături de acidul lactic stimulează terminațiile nervoase pentru durere.

Durerea cauzată de spasmul muscular. Spasmul muscular reprezintă de asemenea o cauză frecventă a durerii și se află la baza a numeroase sindroame clinice dureroase. Durerea de acest tip este cauzată parțial de efectul stimulator direct exercitat de spasmul muscular asupra mecanoreceptorilor pentru durere, însă ar putea fi și consecința efectului indirect de comprimare a vaselor sangvine, cu apariția secundară a ischemiei. Spasmul determină și creșterea ratei metabolice a țesutului muscular, ceea ce conduce la amplificarea ischemiei, fiind astfel create condiții ideale pentru eliberarea unor substanțe chimice inductoare ale durerii.

CĂILE DUALE DE CONDUCERE A SEMNALELOR DUREROASE LA NIVELUL SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

Cu toate că toți receptorii pentru durere sunt terminații nervoase libere, aceste terminații utilizează două căi separate pentru transmiterea semnalelor dureroase la nivelul sistemului nervos central. Cele două căi corespund în principal celor două tipuri de durere - o *cale pentru durerea rapidă-acută* și o *cale pentru durerea lentă-cronică.*

FIBRELE PERIFERICE PENTRU DURERE – FIBRE „RAPIDE" ȘI FIBRE „LENTE"

Excitațiile dureroase rapide-acute sunt generate de stimuli dureroși mecanici sau de stimuli dureroși termici; excitațiile sunt transmise sub formă de impulsuri nervoase prin nervii periferici spre măduva spinării pe calea fibrelor mici de tip Aδ, cu viteze între 6 și 30 m/sec. În schimb, durerea lentă-cronică este produsă în special de stimuli dureroși de tip chimic, însă uneori și de stimuli mecanici sau termici persistenți. Durerea de acest tip este transmisă spre măduva spinării prin fibre

nervoase de tip C, cu viteze între 0,5 și 2 m/sec.

Datorită acestui sistem dublu de transmitere a durerii, un stimul dureros brusc determină adeseori o senzație dureroasă „dublă": o durere rapidă-acută transmisă spre creier prin fibrele de tip Aδ, urmată la o secundă sau mai mult de o durere lentă transmisă prin fibrele de tip C. Durerea acută informează rapid despre prezența unui factor lezant și are un rol important în determinarea individului să reacționeze imediat pentru a se îndepărta de stimul. Durerea lentă devine mai puternică odată cu trecerea timpului. Această senzație produce în final suferință intolerabilă, ceea ce determină individul să caute mijloace de îndepărtare a cauzei durerii.

Fibrele nervoase care transmit excitațiile dureroase pătrund în măduva spinării prin rădăcinile dorsale ale nervilor spinali și fac sinapsă la nivelul neuronilor releu din coarnele posterioare. Și la acest nivel există două sisteme pentru procesarea semnalelor dureroase în traiectul lor spre creier, după cum este ilustrat în **Figurile 49-2** și **49-3**.

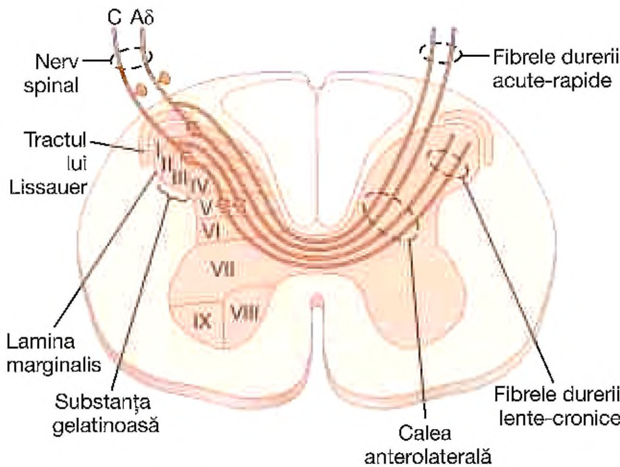


Figura 49-2. Pătrunderea impulsurilor durerii „rapide-acute" și „lente-cronice" în măduva spinării și transmiterea acestor impulsuri prin măduvă spre creier. Durerea rapidă-acută este transmisă prin fibre nervoase de tip Aδ, iar durerea lentă-cronică prin fibre nervoase de tip C.

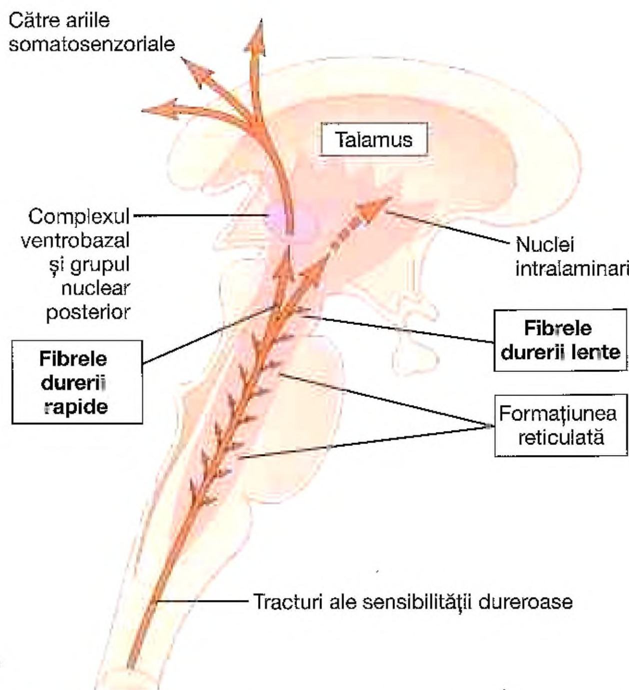


Figura 49-3. Sosirea impulsurilor dureroase la nivelul trunchiului cerebral, talamusului și cortexului cerebral pe *calea durerii rapide* și pe *calea durerii lente*.

CĂILE DUALE ALE SENSIBILITĂȚII DUREROASE LA NIVELUL MĂDUVEI SPINĂRII ȘI TRUNCHIULUI CEREBRAL – TRACTUL NEOSPINOTALAMIC ȘI TRACTUL PALEOSPINOTALAMIC

După ce fac sinapsă în măduva spinării, fibrele nervoase care transmit excitațiile dureroase formează două fascicule cu traiect spre cortexul cerebral: (1) *tractul neospinotalamic* și (2) *tractul paleospinotalamic.*

Tractul neospinotalamic pentru durerea rapidă. Fibrele nervoase de tip Aδ pentru durerea rapidă transmit în special durerea acută de natură mecanică sau termică. Aceste fibre se termină în special la nivelul laminei I (lamina marginalis) a coarnelor posterioare - după cum este ilustrat în **Figura 49-2** - și stimulează neuronii de ordinul doi ai tractului neospinotalamic. Axonii acestor neuroni sunt lungi și decusează imediat în jumătatea opusă a măduvei prin comisura anterioară și ulterior au traiect ascendent spre cortexul cerebral prin coloanele anterolaterale.

Proiecția tractului neospinotalamic la nivelul trunchiului cerebral și talamusului. Câteva fibre ale tractului neospinotalamic se termină în regiunile reticulate ale trunchiului cerebral, însă majoritatea au traiect neîntrerupt până la nivelul talamusului, unde se termină în *complexul ventrobazal* alături de tractul coloană dorsală - lemnisc medial care conduce impulsurile sensibilității tactile, după cum a fost discutat în Capitolul 48. Câteva fibre se proiectează și în grupul nuclear posterior talamic. De la nivelul acestor regiuni talamice, impulsurile sunt transmise spre alte arii bazale ale creierului, precum și spre cortexul somatosenzorial.

Capacitatea sistemului nervos de a localiza durerea rapidă la nivelul corpului. Durerea rapidă-acută poate fi localizată la nivelul diferitelor regiuni ale corpului cu exactitate mult mai mare în comparație cu durerea lentă-cronică. Totuși, când sunt stimulați numai receptorii pentru durere fără stimularea simultană a receptorilor tactili, chiar și durerea rapidă ar putea fi slab localizată, adeseori cu o eroare de până la 10 centimetri față de zona stimulată. Însă, când sunt stimulați simultan receptorii tactili care trimit impulsuri pe calea coloană dorsală – lemnisc medial, localizarea durerii este mult mai precisă.

Glutamatul, neurotransmițătorul probabil de la nivelul fibrelor de tip Aδ pentru durerea rapidă. Se consideră că *glutamatul* este neurotransmițătorul secretat în măduva spinării la nivelul terminațiilor nervoase pentru durere ale fibrelor tip Aδ. Acesta este unul dintre cei mai frecvent întâlniți neurotransmițători excitatori din sistemul nervos central, având de obicei o durată de acțiune de numai câteva milisecunde.

Tractul paleospinotalamic pentru transmiterea durerii lente-cronice. Calea paleospinotalamică reprezintă un sistem mai vechi filogenetic care transmite durerea lentă în special prin fibre nervoase periferice de tip C, cu toate că unele excitații dureroase sunt transmise și prin fibre de tip Aδ. La nivelul acestei căi, fibrele nervoase de la receptorii periferici fac sinapsă în măduva spinării aproape în totalitate la nivelul laminelor II și III ale coarnelor posterioare, care formează *substanța gelatinoasă*, după cum este ilustrat în **Figura 49-2** prin fibrele de tip C dispuse cel mai lateral în rădăcina posterioară a nervilor spinali. Majoritatea impulsurilor sunt transportate ulterior prin unul sau mai mulți axoni scurți ai neuronilor din coarnele posterioare înainte de a pătrunde în lamina V, localizată de asemenea în cornul posterior. Neuronii de la acest nivel trimit axoni lungi care în cea mai mare parte se alătură fibrelor tractului neospinotalamic (pentru transmiterea durerii rapide), având traiect inițial prin comisura anterioară spre jumătatea opusă a măduvei și ulterior ascendent spre cortexul cerebral prin calea anterolaterală.

Substanța P, neurotransmițătorul probabil al durerii lente-cronice la nivelul fibrelor nervoase de tip C. Cercetările efectuate au sugerat că terminațiile fibrelor nervoase de tip C care pătrund în măduva spinării secretă atât glutamat cât și substanță P. Glutamatul acționează instantaneu iar acțiunea acestuia durează numai câteva milisecunde. Substanța P este eliberată mult mai lent, acumulându-se pe parcursul unei perioade de secunde sau uneori minute. De fapt, s-a sugerat că senzația „dublă" de durere pe care o persoană o simte după o înțepătură s-ar putea datora în parte faptului că glutamatul determină o senzație dureroasă rapidă, în timp ce substanța P determină o senzație dureroasă care apare cu întârziere. Oricare ar fi detaliile deocamdată necunoscute, pare evident faptul că neurotransmițătorul implicat predominant în transmiterea durerii rapide spre sistemul nervos central este glutamatul, în timp ce substanța P are rol în transmiterea durerii lente-cronice.

Proiecția tractului paleospinotalamic (a impulsurilor pentru durerea lentă-cronică) în trunchiul cerebral și talamus. Calea paleospinotalamică pentru durerea lentă-cronică se proiectează în cea mai mare parte în trunchiul cerebral, la nivelul vastei regiuni umbrite indicate în **Figura 49-3**. Numai o zecime până la un sfert dintre fibre ajung la talamus. În schimb, majoritatea se termină la nivelul uneia dintre următoarele trei regiuni: (1) *nucleii reticulari* ai bulbului, punții și mezencefalului; (2) *aria tectală* a mezencefalului, profund spre coliculii superiori și inferiori; sau (3) *substanța cenușie periapeductală* localizată în jurul apeductului lui Sylvius. Aceste regiuni cerebrale inferioare par a fi importante pentru percepția durerii lente, deoarece la animalele cu secțiune cerebrală deasupra mezencefalului, efectuată pentru a împiedica ajungerea impulsurilor dureroase în regiunea superioară a creierului, sunt prezente totuși semne inconfundabile de suferință în cazul în care orice regiune a corpului lor este lezată. De la nivelul trunchiului cerebral, numeroși neuroni cu axon scurt transmit semnalele dureroase ascendent la nucleii talamici intralaminari și ventrolaterali, la anumite arii ale hipotalamusului și în alte regiuni bazale ale creierului.

Capacitatea foarte redusă a sistemului nervos de a localiza cu precizie originea durerii transmisă pe calea lentă. Localizarea durerii transmisă pe calea paleospinotalamică este imprecisă. De exemplu, durerea lentă-cronică poate fi de obicei localizată numai la nivelul unei regiuni întinse a corpului, de exemplu la nivelul unui braț sau unui picior, însă nu într-un punct specific de la nivelul brațului sau piciorului. Constatarea este în concordanță cu conectivitatea difuză, multisinaptică a acestei căi. Se explică astfel de ce pacienții au adeseori dificultăți mari în localizarea sursei unor anumite tipuri de durere cronică.

Funcțiile formațiunii reticulate, talamusului și cortexului cerebral cu rol în aprecierea durerii. Îndepărtarea completă a ariilor somatosenzoriale ale cortexului cerebral nu distruge capacitatea animalului de a percepe durerea. Astfel, se pare că impulsurile nervoase care ajung în formațiunea reticulată a trunchiului cerebral, în talamus și la nivelul altor centri cerebrali inferiori determină percepția conștientă a durerii. Aceasta nu înseamnă însă că în aprecierea normală a durerii cortexul cerebral nu are niciun rol; la ființa umană, stimularea electrică a regiunilor corticale somatosenzoriale determină percepția unei dureri ușoare la nivelul a aproximativ 3% dintre punctele stimulate. Se consideră însă că un rol deosebit de important în interpretarea caracteristicilor durerii îl deține cortexul, cu toate că percepția durerii ar putea fi în principal o funcție a centrilor inferiori.

Capacitatea specială a semnalelor dureroase de a crește excitabilitatea corticală generală. Stimularea electrică a *ariilor reticulate ale trunchiului cerebral* și a *nucleilor intralaminari talamici*, adică a zonelor unde se proiectează fibrele nervoase care conduc durerea lentă, are un efect excitator puternic asupra activității nervoase globale a creierului. De fapt, aceste două regiuni constituie părți componente ale sistemului cerebral „activator" principal, discutat în Capitolul 60. Astfel se explică imposibilitatea instalării somnului la o persoană care prezintă dureri severe.

Întreruperea chirurgicală a căilor sensibilității dureroase. Prezența durerii severe și refractare la tratament (de exemplu în cazul unui cancer cu diseminare rapidă) impune utilizarea mijloacelor radicale de ameliorare a acesteia. În acest scop, căile nervoase ale sensibilității dureroase pot fi

secționate chirurgical la diverse niveluri. În cazul în care durerea este localizată în regiunea inferioară a corpului, *cordotomia* realizată în regiunea toracică a măduvei spinării ameliorează adeseori durerea pentru o perioadă de câteva săptămâni până la câteva luni. Pentru a obține acest rezultat, măduva spinării din jumătatea opusă a regiunii dureroase este secționată parțial la nivelul *cadranului anterolateral*, fiind astfel întreruptă calea senzorială anterolaterală.

Cordotomia nu ameliorează însă întotdeauna durerea, din două motive. În primul rând, numeroase fibre care transmit durerea din regiunea superioară a corpului nu trec în jumătatea opusă a măduvei spinării până când ajung la nivelul creierului, astfel încât cordotomia nu întrerupe aceste fibre. În al doilea rând, durerea reapare frecvent după câteva luni, parțial din cauza sensibilizării altor căi care în mod normal sunt prea slabe pentru a fi eficace (de exemplu, căi slab dezvoltate de la nivelul măduvei dorso-laterale). O altă procedură operatorie experimentală pentru combaterea durerii este reprezentată de cauterizarea unor regiuni specifice din nucleii intralaminari talamici. Această tehnică ameliorează durerea de tip cronic în timp ce lasă intactă capacitatea persoanei de a aprecia durerea „acută", care constituie un mecanism important de protecție.

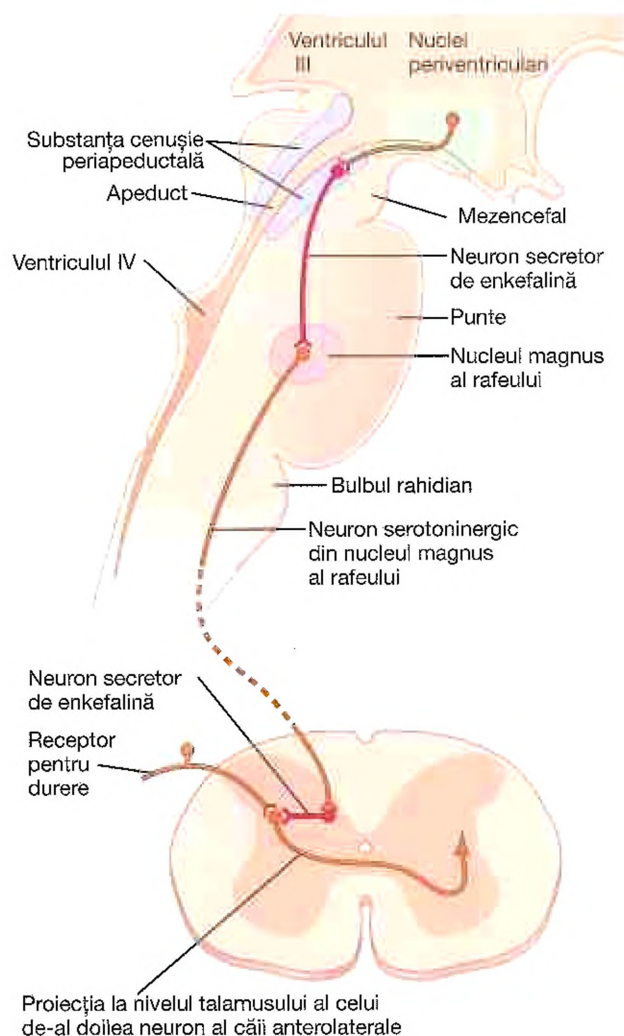


Figura 49-4. Sistemul analgezic de la nivelul creierului și măduvei spinării, observându-se (1) inhibiția impulsurilor dureroase aferente la nivel medular și (2) prezența *neuronilor secretori de enkefalină*, care inhibă impulsurile dureroase atât la nivelul măduvei spinării cât și la nivelul trunchiului cerebral.

SISTEMUL DE SUPRIMARE A DURERII (SISTEMUL ANALGEZIC) DE LA NIVELUL CREIERULUI ȘI MĂDUVEI SPINĂRII

Gradul de reactivitate la durere variază considerabil de la o persoană la alta. Aceasta se datorează în parte capacității creierului de a suprima impulsurile dureroase aferente spre sistemul nervos prin activarea unui sistem de control al durerii denumit *sistem analgezic*.

Sistemul analgezic este ilustrat în **Figura 49-4**. Este alcătuit din trei componente principale: (1) *substanța cenușie periapeductală* și *ariile periventriculare* ale mezencefalului și punții superioare, care înconjoară apeductul lui Sylvius și regiuni ale ventriculilor III și IV. Neuronii din aceste regiuni trimit impulsuri către (2) *nucleul magnus al rafeului*, un nucleu subțire median localizat în regiunea inferioară a punții și în regiunea superioară a bulbului, precum și către *nucleul reticular paragigantocelular*, localizat lateral în bulb. De la nivelul acestor nuclei de ordinul doi sunt transmise impulsuri descendent prin coloanele dorsolaterale ale măduvei spinării spre (3) un *complex inhibitor al durerii localizat în coarnele posterioare ale măduvei*. La acest nivel, semnalele analgezice pot suprima durerea înainte de a fi transmisă spre cortexul cerebral.

Stimularea electrică a substanței cenușii periapeductale sau a nucleului magnus al rafeului poate suprima numeroase impulsuri dureroase puternice care pătrund în sistemul nervos prin rădăcinile posterioare ale nervilor spinali. De asemenea, stimularea ariilor cerebrale superioare care excită substanța cenușie periapeductală poate suprima durerea. Unele dintre aceste arii sunt (1) *nucleii periventriculari hipotalamici*, localizați adiacent de ventriculul III, și într-o măsură mai mică (2) *fasciculul prozencefalic medial*, localizat de asemenea în hipotalamus.

Numeroși neurotransmițători sunt implicați în funcționarea sistemului analgezic; un rol deosebit au *enkefalina* și *serotonina*. Numeroase fibre nervoase cu originea în nucleii periventriculari și în substanța cenușie periapeductală secretă enkefalină la nivelul terminațiilor lor. Astfel, stimularea fibrelor din nucleul magnus al rafeului determină eliberarea de enkefalină la nivelul terminațiilor acestora, după cum este ilustrat în **Figura 49-4**.

Fibrele cu originea în această regiune trimit impulsuri spre coarnele posterioare ale măduvei spinării și secretă serotonină la nivelul terminațiilor lor. Serotonina determină secreția de enkefalină la nivelul neuronilor medulari locali. Se consideră că enkefalina determină atât *inhibiție presinaptică* cât și *postsinaptică* a fibrelor aferente ale durerii de tip C și de tip Aδ, în zona în care acestea fac sinapsă în coarnele posterioare.

Astfel, sistemul analgezic poate suprima impulsurile dureroase la nivelul la care acestea pătrund în măduva spinării. De fapt, poate chiar bloca numeroase reflexe medulare locale declanșate de semnale dureroase, în special reflexele de retragere descrise în Capitolul 55.

SISTEMUL OPIOID CEREBRAL – ENDORFINELE ȘI ENKEFALINELE

În urmă cu peste 45 de ani s-a descoperit că injectarea unor cantități mici de morfină în nucleul periventricular din jurul ventriculului III sau în substanța cenușie periapeductală a trunchiului cerebral conduce la analgezie extremă. Studiile ulterioare au dovedit că agenții de tip morfinic, în special opioidele, acționează și în numeroase alte puncte ale sistemului analgezic, inclusiv la nivelul coarnelor posterioare ale măduvei spinării. Deoarece modificarea de către medicamente a excitabilității neuronale se realizează prin acțiunea acestora la nivelul receptorilor sinaptici, s-a presupus că „receptorii morfinici" ai sistemului analgezic sunt receptori pentru un neurotransmițător similar morfinei secretat de creier în mod natural. Ca urmare, s-a căutat identificarea opioidului cerebral natural. Au fost descoperite până în prezent aproximativ douăsprezece astfel de substanțe de tip opioide, în diferite regiuni ale sistemului nervos; toate rezultă din scindarea a trei molecule mari de proteine: *proopiomelanocortină*, *proenkefalină* și *prodinorfină*. Printre cele mai importante dintre aceste substanțe de tip opioide se numără *β-endorfina*, *met-enkefalina*, *leu-enkefalina* și *dinorfina*.

Cele două enkefaline au fost identificate la nivelul trunchiului cerebral și al măduvei spinării, în regiunile sistemului analgezic descris anterior, iar β-endorfina este prezentă atât în hipotalamus cât și la nivelul glandei pituitare. Dinorfina se găsește în principal în aceleași regiuni ca și enkefalinele, însă în cantități mult mai mici.

Astfel, cu toate că detaliile sistemului opioid cerebral nu sunt cunoscute, *activarea sistemului analgezic* realizată de impulsurile nervoase care ajung în substanța cenușie periapeductală și în regiunile periventriculare, sau *inactivarea căilor de transmitere a durerii* de către medicamentele de tip morfinic, pot suprima aproape în totalitate numeroase impulsuri dureroase care pătrund în sistemul nervos pe calea nervilor periferici.

Inhibiția transmiterii durerii realizată de semnale tactile simultane

Un alt eveniment important legat de controlul durerii a fost descoperirea faptului că stimularea fibrelor senzitive mari de tip Aβ de la nivelul receptorilor tactili periferici poate reduce transmiterea semnalelor dureroase din aceeași regiune a corpului. Aceasta este probabil consecința inhibiției laterale locale realizate la nivelul măduvei spinării. Se explică astfel de ce manevre precum masajul tegumentului în apropierea regiunilor dureroase sunt adeseori eficiente în ameliorarea durerii. Tot astfel se explică și rolul unguentelor în combaterea durerii.

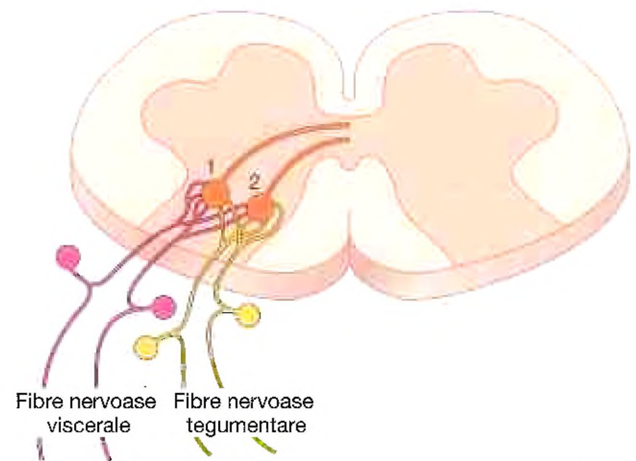


Figura 49-5. Mecanismul durerii iradiate și al hiperalgeziei iradiate. Neuronii 1 și 2 primesc semnale dureroase atât de la nivelul tegumentului cât și de la viscere.

Acest mecanism și excitația psihogenă simultană a sistemului analgezic central reprezintă probabil baza tratamentului durerii prin *acupunctură*.

Tratamentul durerii prin stimulare electrică

Au fost perfectate câteva proceduri clinice pentru suprimarea durerii prin stimulare electrică. Electrozii stimulatori sunt plasați la nivelul unor regiuni selectate ale tegumentului, sau uneori sunt implantați în măduva spinării, cu intenția de a stimula coloanele dorsale.

La unii pacienți, electrozii au fost plasați stereotaxic la nivelul nucleilor intralaminari talamici sau în regiunea periventriculară sau periapeductală a diencefalului. În acest fel, pacientul poate controla personal gradul stimulării. În unele cazuri au fost semnalate ameliorări spectaculoase ale durerii. De asemenea, s-a raportat faptul că ameliorarea durerii poate dura până la 24 de ore după o singură stimulare de numai câteva minute.

DUREREA IRADIATĂ

Adeseori durerea este percepută într-o regiune a corpului situată la distanță de țesutul la nivelul căruia este aplicat stimulul dureros. Durerea de acest tip este denumită *durere iradiată* (*reflexă* sau *telalgie*). De exemplu, durerea cu originea la nivelul unui organ visceral iradiază adesea către o regiune a suprafeței corpului. Cunoașterea diferitelor tipuri de durere iradiată este importantă pentru diagnosticul clinic, deoarece numeroase afecțiuni viscerale se manifestă numai prin durere iradiată.

Mecanismele durerii iradiate. În **Figura 49-5** este ilustrat mecanismul probabil al iradierii durerii. În figură, ramurile fibrelor nervoase viscerale pentru transmiterea durerii fac sinapsă în măduva spinării cu aceiași neuroni de ordinul doi (1 și 2) care primesc semnale dureroase de la nivelul tegumentului. Când fibrele viscerale pentru durere sunt stimulate, cel puțin o parte din semnalele dureroase de la nivelul viscerelor sunt conduse prin aceiași neuroni care

transmit impulsurile dureroase de la nivel cutanat, iar persoana în cauză are senzația că durerea are originea la nivelul tegumentului.

DUREREA VISCERALĂ

În diagnosticul clinic, durerea cu originea în diferite viscere abdominale și toracice este unul dintre puținele criterii care pot fi utilizate pentru diagnosticarea inflamației viscerale, a bolilor infecțioase viscerale și a altor afecțiuni viscerale. Adeseori, viscerele au receptori senzoriali numai pentru durere. De asemenea, durerea viscerală diferă de durerea de suprafață prin câteva aspecte importante.

Una dintre cele mai importante diferențe între durerea de suprafață și durerea viscerală este faptul că leziunile viscerale foarte bine localizate determină rareori durere severă. De exemplu, un chirurg poate realiza o secțiune transversală completă a intestinului la un pacient conștient, fără ca acesta să resimtă durere semnificativă. În mod contrar, orice element care *stimulează difuz terminațiile nervoase pentru durere* de la nivelul unui viscer determină durere care poate fi foarte puternică. De exemplu, ischemia cauzată de obstrucția aportului sangvin către o arie largă a intestinului stimulează simultan numeroase fibre nervoase difuze și poate duce la apariția unei dureri extrem de severe.

Cauze ale durerii viscerale reale

Orice factor care stimulează terminațiile nervoase pentru durere de la nivelul unor arii difuze ale viscerelor poate determina durere viscerală. Astfel de stimuli includ ischemia țesuturilor viscerale, leziunile chimice ale suprafețelor viscerale, spasmul musculaturii netede a viscerelor cavitare, dilatația marcată a viscerelor cavitare și întinderea țesutului conjunctiv din jurul sau din structura viscerelor. Practic durerea viscerală cu originea la nivelul cavităților toracică și abdominală este transmisă prin fibre mici de tip C și ca urmare este resimțită numai sub formă de durere lentă, cronică.

Ischemia. Ischemia determină durere viscerală în același mod ca și la nivelul altor țesuturi, probabil deoarece conduce la formarea unor produși finali acizi de metabolism sau a unor produși ai degenerării tisulare cum sunt bradikinina, enzimele proteolitice sau alte substanțe care stimulează terminațiile nervoase pentru durere.

Stimulii chimici. Uneori, anumite substanțe iritante ajung de la nivelul tractului gastrointestinal în cavitatea peritoneală. De exemplu, în cazul unui ulcer gastric sau duodenal perforat, sucul gastric acid și proteolitic ajunge frecvent în contact cu peritoneul. Se produce astfel digestia unei suprafețe întinse a peritoneului visceral, ceea ce stimulează numeroase fibre nervoase pentru durere. De obicei durerea este extrem de severă.

Spasmul unui viscer cavitar. Spasmul unui segment al intestinului, al vezicii biliare, al ductului biliar, al ureterului sau al oricărui alt viscer cavitar poate produce durere, probabil prin stimularea mecanică a terminațiilor nervoase pentru durere. Este posibil ca spasmul să determine reducerea fluxului sangvin muscular, efect care în asociere cu creșterea necesității metabolice a mușchiului pentru elemente nutritive determină apariția unei dureri intense.

Adeseori durerea de la nivelul unui viscer spastic se manifestă sub formă de *crampe*, care cresc în intensitate până la un nivel maxim și ulterior cedează. Acest proces continuă intermitent, o dată la fiecare câteva minute. Ciclurile intermitente sunt cauzate de perioadele contractile ale musculaturii netede. De exemplu, de fiecare dată când o undă peristaltică se deplasează de-a lungul unui intestin spastic supraexcitabil, aceasta este urmată de apariția unei crampe. Durerea de acest tip este întâlnită frecvent în apendicită, gastroenterită, constipație, perioada menstruală, parturiție, afecțiunile vezicii biliare, sau în obstrucția ureterală.

Supradistensia unui viscer cavitar. Supraumplerea unui viscer cavitar poate produce de asemenea durere, probabil din cauza distensiei excesive a țesuturilor. În plus, poate produce colabarea vaselor sangvine periviscerale sau a celor care străbat peretele viscerului, ceea ce duce la apariția durerii de tip ischemic.

Viscerele insensibile. Câteva regiuni viscerale sunt aproape complet insensibile la orice tip de durere. Acestea sunt parenchimul hepatic și alveolele pulmonare. *Capsula* ficatului este însă extrem de sensibilă atât la traumatisme directe cât și la întindere, iar *ductele biliare* sunt de asemenea sensibile la durere. La nivel pulmonar, cu toate că alveolele sunt insensibile, atât *bronhiile* cât și *pleura parietală* au sensibilitate foarte mare la durere.

„DUREREA PARIETALĂ" CAUZATĂ DE AFECȚIUNI ALE ORGANELOR VISCERALE

Când o afecțiune se localizează la nivelul unui viscer, procesul patologic se extinde frecvent și către peritoneul parietal, pleură sau pericard. Aceste suprafețe parietale, asemeni tegumentului, prezintă inervație extensivă pentru recepția durerii, asigurată pe calea nervilor spinali periferici. Ca urmare, durerea cu originea la nivelul suprafeței parietale a unui viscer are adesea caracter ascuțit. Un exemplu poate clarifica diferența dintre această durere și durerea viscerală reală: o incizie la nivelul peritoneului *parietal* este foarte dureroasă, în timp ce o incizie similară prin peritoneul visceral sau prin peretele intestinal este mult mai puțin dureroasă, sau în anumite situații chiar indoloră.

LOCALIZAREA DURERII VISCERALE – CĂILE DE TRANSMITERE PENTRU DUREREA „VISCERALĂ" ȘI „PARIETALĂ"

Durerea de la nivelul diferitelor viscere este adesea dificil de localizat, din diverse motive. În primul rând, creierul pacientului nu are experiențe apriori privitoare la existența diferitelor organe interne; în consecință, orice durere având origine internă va fi localizată imprecis. În al doilea rând, senzațiile de la nivelul abdomenului și toracelui sunt transmise prin două căi spre sistemul nervos central - *calea viscerală reală* și *calea parietală*. Durerea viscerală reală este transmisă prin fibre somatosenzitive pentru durere din nervii vegetativi, iar senzația de durere *iradiază* către arii ale suprafeței corpului

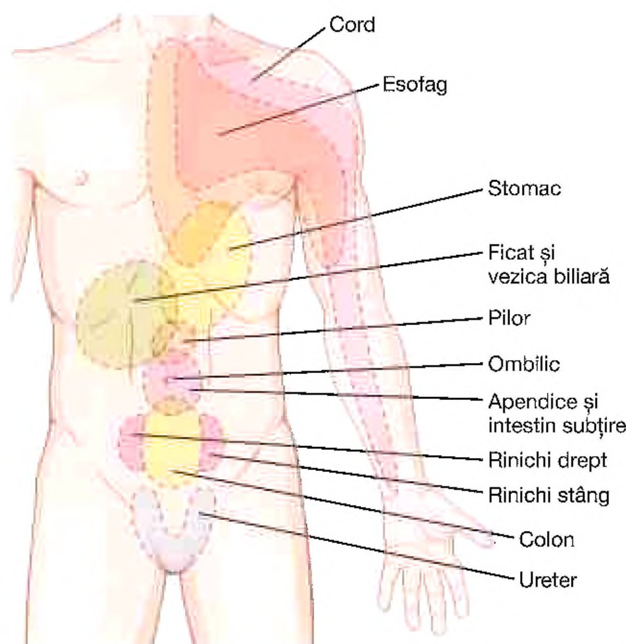


Figura 49-6. Regiunile suprafeței corpului la nivelul cărora iradiază durerea cu originea în diferite organe viscerale.

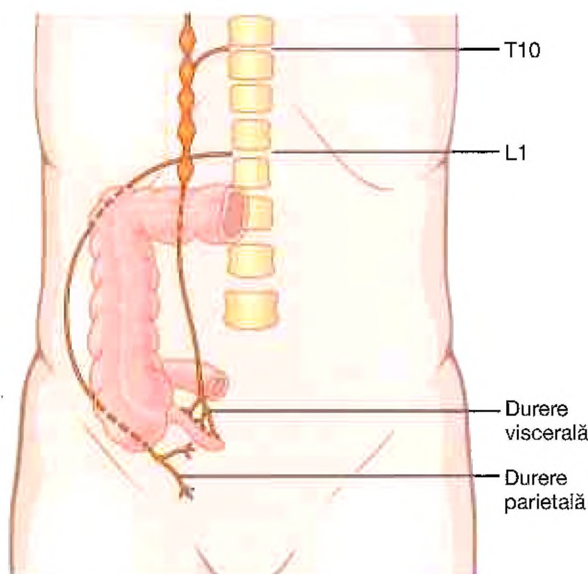


Figura 49-7. Transmiterea viscerală și parietală a impulsurilor dureroase de la nivelul apendicelui.

localizate frecvent la distanță de organul dureros. În mod contrar, senzațiile parietale sunt conduse *direct* pe calea nervilor spinali locali de la nivelul peritoneului parietal, pleurei sau pericardului, iar aceste senzații sunt de obicei *localizate exact la nivelul regiunii dureroase.*

Localizarea durerii iradiate transmisă prin căi viscerale. Când durerea viscerală iradiază către suprafața corpului, ea este localizată de către individ la nivelul dermatomului corespunzător originii embrionare a organului visceral, acesta nefiind obligatoriu în dreptul regiunii unde se găsește organul în prezent. De exemplu, inima are originea embrionară la nivelul gâtului și toracelui superior, astfel încât fibrele pentru durerea viscerală cardiacă au traiect ascendent de-a lungul nervilor simpatici și pătrund în măduva spinării între segmentele C3 și T5. Din acest motiv, după cum se observă în **Figura 49-6**, durerea cardiacă iradiază în zona laterală a gâtului, la nivelul umărului, al mușchilor pectorali, descendent pe braț și în regiunea retrosternală a toracelui superior. Acestea sunt regiunile suprafeței corporale care trimit propriile lor fibre somatosenzoriale spre segmentele medulare localizate între C3 și T5. Cel mai frecvent, durerea este localizată de partea stângă și nu de partea dreaptă a corpului, deoarece jumătatea stângă a inimii este mult mai frecvent afectată de bolile coronare în comparație cu jumătatea dreaptă.

Stomacul are originea aproximativ în dreptul segmentelor toracice șapte-nouă ale embrionului. În consecință, durerea gastrică iradiază în epigastrul anterior, deasupra ombilicului, aceasta fiind aria deservită de segmentele toracice șapte-nouă. În **Figura 49-6** sunt ilustrate câteva alte regiuni ale suprafeței corpului la nivelul cărora durerea viscerală iradiază de la alte organe, care constituie regiunile embrionare unde au originea organele respective.

Calea parietală pentru transmiterea durerii abdominale și toracice. Durerea de la nivelul viscerelor este frecvent localizată simultan în două regiuni ale suprafeței corpului, deoarece este transmisă dual prin calea viscerală a durerii iradiate și prin calea parietală directă. Astfel, în **Figura 49-7** este ilustrată transmiterea duală a durerii de la nivelul unui apendice inflamat. Inițial impulsurile dureroase sunt transmise de la apendice prin fibrele pentru durerea viscerală localizate în nervii simpatici, și ajung la nivelul măduvei spinării în regiunea T10 sau T11; această durere iradiază într-o regiune localizată periombilical și are caracter surd, de crampă. Impulsuri dureroase sunt generate și la nivelul peritoneului parietal, în zona în care apendicele inflamat vine în contact sau este aderent la peretele abdominal. Durerea acută rezultantă este localizată la nivelul peritoneului iritat, în cadranul inferior drept al abdomenului.

Anomalii clinice ale durerii și ale altor tipuri de sensibilitate somatică

Hiperalgezia – hipersensibilitatea la durere

Există situații în care o cale nervoasă pentru transmiterea durerii devine foarte excitabilă; apare astfel *hiperalgezia*, care înseamnă hipersensibilitate la durere. Cauzele posibile ale hiperalgeziei sunt (1) hipersensibilitatea receptorilor pentru durere, situație denumită *hiperalgezie primară*, sau (2) facilitarea transmiterii senzoriale, situație denumită *hiperalgezie secundară*.

Un exemplu de hiperalgezie primară este sensibilitatea extremă a tegumentelor cu arsuri solare, cauzată de sensibilizarea terminațiilor nervoase cutanate de către produșii tisulari locali eliberați în urma arsurii - probabil histamină, prostaglandine și alți produși. Hiperalgezia secundară este cauzată frecvent de leziuni ale măduvei

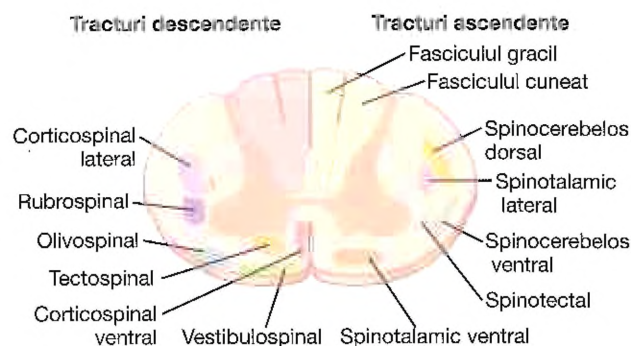


Figura 49-8. Secțiune transversală a măduvei spinării, în partea dreaptă fiind prezentate principalele tracturi ascendente, iar în partea stângă principalele tracturi descendente.

spinării sau ale talamusului. Câteva dintre aceste tipuri de leziuni sunt discutate în paragrafele următoare.

Herpes zoster

Un virus herpetic poate produce ocazional infectarea unui ganglion al rădăcinii dorsale. Aceasta determină durere severă la nivelul dermatomului deservit de ganglionul respectiv, durerea având topografie radiculară (se oprește la linia mediană a corpului) și o dispoziție circumscrisă, localizată la nivelul unei jumătăți a corpului. Boala este denumită *herpes zoster*, iar durerea este asociată frecvent cu o erupție cutanată.

Cauza durerii este probabil reprezentată de infecția virală a corpilor celulari neuronali din ganglionul rădăcinii dorsale. Pe lângă faptul că declanșează durerea, virusul este transportat de fluxul citoplasmatic către periferia axonilor neuronali, la nivel cutanat. Aici virusul determină o erupție cutanată, urmată după câteva zile de apariția unor vezicule, iar apoi, după alte câteva zile, de formarea crustelor, toate aceste modificări fiind localizate la nivelul dermatomului deservit de rădăcina dorsală infectată.

Ticul dureros

La anumite persoane apare uneori durere lancinantă într-o regiune a hemifeței corespunzătoare ariei senzoriale de distribuție a nervilor cranieni V sau IX (sau într-o zonă delimitată a acestei arii); fenomenul este numit *tic dureros* (sau *tic douloureux*, *nevralgie trigeminală* sau *nevralgie glosofaringiană*). Durerea este asemănătoare cu cea produsă de șocuri electrice aplicate brusc și poate fi prezentă numai câteva secunde, sau poate avea caracter continuu. Adeseori este declanșată de leziuni extrem de fine ale unor zone trigger de la nivelul feței, din cavitatea bucală sau din interiorul faringelui - cauza fiind aproape întotdeauna reprezentată de un stimul mecanic și nu de un stimul dureros. De exemplu, când pacientul înghite un bol alimentar, pe măsură ce acesta vine în contact cu tonsilele, poate declanșa durere foarte puternică în regiunea mandibulară inervată de nervul cranian V.

Durerea din ticul dureros poate fi de obicei abolită prin secționarea chirurgicală a nervului periferic corespunzător ariei hipersensibile. Componenta senzorială a nervului cranian V este în majoritatea cazurilor secționată imediat în interiorul craniului, în zona în care rădăcinile motorie și

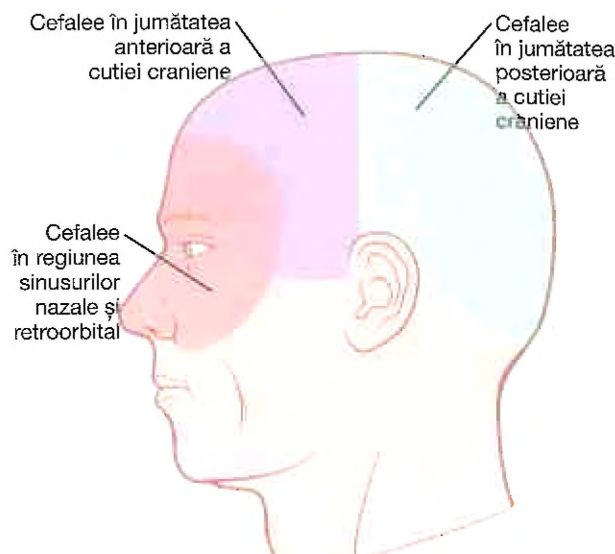


Figura 49-9. Regiunile suprafeței craniului la nivelul cărora apare cefalee determinată de diferite afecțiuni.

senzorială ale nervului V se separă una de alta, astfel încât componentele motorii necesare pentru numeroase mișcări ale mandibulei pot fi păstrate, în timp ce elementele senzoriale sunt distruse. Această procedură determină anestezie în regiunea corespunzătoare a feței, fapt care poate fi supărător pentru pacient. Mai mult, uneori procedura este lipsită de succes, ceea ce indică faptul că leziunea care determină durerea ar putea fi localizată în nucleul senzorial din trunchiul cerebral și nu la nivelul nervilor periferici.

Sindromul Brown-Sèquard

Secționarea completă a măduvei spinării conduce la abolirea tuturor senzațiilor și funcțiilor motorii distal de nivelul leziunii, însă în cazul în care măduva este secționată numai unilateral apare sindromul Brown-Sèquard. Efectele unei astfel de hemisecțiuni pot fi prevăzute prin studierea tracturilor medulare ilustrate în **Figura 49-8**. Consecința hemisecțiunii spinale este pierderea tuturor funcțiilor motorii de partea ipsilaterală la nivelul tuturor segmentelor aflate sub nivelul leziunii. Cu toate acestea, numai unele dintre tipurile de sensibilitate sunt pierdute de partea ipsilaterală hemisecțiunii, iar altele sunt pierdute în jumătatea opusă. Senzațiile de durere, căldură și frig - transmise prin tractul spinotalamic - se pierd în *jumătatea opusă a corpului* în toate dermatoamele situate cu două până la șase segmente inferior de nivelul secțiunii. În schimb, senzațiile transmise numai prin coloanele dorsală și dorsolaterală – kinestezice și de poziție, vibratorie, localizarea tactilă și discriminarea între două puncte - se pierd *în jumătatea ipsilaterală* la nivelul tuturor dermatoamelor situate sub nivelul leziunii. Sensibilitatea tactilă fină este abolită deoarece calea principală pentru transmiterea acestei sensibilități, coloana dorsală, este secționată. Cu alte cuvinte, fibrele din această coloană nu decusează în jumătatea opusă decât când ajung la nivelul trunchiului cerebral. Sensibilitatea tactilă grosieră, care este slab localizată se conservă, deoarece este transmisă parțial prin tractul spinotalamic din jumătatea opusă.

Cefaleea

Cefaleea reprezintă un tip de durere iradiată la suprafața capului, cu originea în structurile craniene profunde. Unele tipuri de cefalee sunt cauzate de stimuli dureroși cu origine intracraniană, însă alte tipuri sunt consecința durerii produse în afara craniului, de exemplu durerea de la nivelul sinusurilor nazale.

Cefaleea cu origine intracraniană

Regiunile sensibile la durere din cutia craniană. Țesuturile cerebrale sunt aproape complet insensibile la durere. Secționarea sau stimularea electrică a regiunilor senzoriale ale cortexului cerebral determină durere numai în anumite situații; în schimb, produc parestezii cu caracter de înțepătură la nivelul regiunilor corpului reprezentate în regiunea corticală stimulată. Ca urmare, se pare că o mare parte a durerii caracteristice cefaleei nu este cauzată de leziuni corticale.

În schimb, *dilatarea sinusurilor venoase cerebrale, leziunile tentoriumului* sau *întinderea durei mater la baza creierului* pot produce durere intensă manifestată sub formă de cefalee. De asemenea, aproape orice tip de traumatism, zdrobire sau întindere a *vaselor sangvine ale meningelui* poate determina cefalee. O structură deosebit de sensibilă este artera meningee medie, iar medicii neurochirurgi acordă o atenție deosebită anesteziei specifice a acestei artere atunci când efectuează intervenții neurochirurgicale sub anestezie locală.

Iradierea cefaleei intracraniene la nivelul capului. Stimularea receptorilor pentru durere de la nivelul regiunii cutiei craniene localizate deasupra tentoriumului, inclusiv de pe suprafața superioară a tentoriumului, inițiază impulsuri dureroase transmise prin nervul cranian V și astfel produce iradierea durerii în jumătatea anterioară a capului, în regiunile inervate de această componentă somatosenzorială a nervului cranian V, după cum este ilustrat în **Figura 49-9**.

În mod contrar, impulsuri dureroase cu originea sub tentorium pătrund în sistemul nervos central în special prin nervii cranieni glosofaringian și vag și prin cel de-al doilea nerv cervical, care asigură și inervația scalpului supero-, postero- și infero-auriculară. Stimulii dureroși subtentoriali determină „cefalee occipitală" care iradiază în regiunea posterioară a capului.

Tipuri de cefalee intracraniană

Cefaleea din meningită. Cefaleea cauzată de meningită este extrem de severă, deoarece afecțiunea produce inflamația tuturor meningelor, inclusiv a ariilor senzitive ale durei și a celor din jurul sinusurilor venoase. Astfel de leziuni severe pot induce cefalee extrem de puternică ce iradiază la nivelul întregii extremități cefalice.

Cefaleea cauzată de scăderea presiunii lichidului cefalorahidian. Îndepărtarea unei cantități mici de numai 20 mililitri de lichid din canalul spinal, în special dacă persoana rămâne în poziție ortostatică, produce adeseori cefalee intracraniană severă. Îndepărtarea acestei cantități de lichid reduce parțial flotabilitatea creierului, asigurată în mod normal de lichidul cefalorahidian. Greutatea creierului întinde și distorsionează suprafețele durei, generând astfel durere cu caracter de cefalee.

Cefaleea migrenoasă. Migrena este un tip special de cefalee considerată consecința unor tulburări vasomotorii, cu toate că mecanismul exact nu este cunoscut. Cefaleea migrenoasă debutează frecvent prin diferite senzații prodromale, precum greață, pierderea vederii într-o arie a câmpului vizual, aură vizuală și alte tipuri de halucinații senzoriale. În mod normal, simptomele prodromale debutează cu 30 de minute până la 1 oră înainte de instalarea cefaleei. Orice teorie care explică migrena trebuie să explice și simptomele prodromale.

Una dintre teoriile care încearcă să explice cauzele cefaleei migrenoase susține faptul că emoțiile sau tensiunea prelungită determină vasospasm reflex al unora dintre arterele capului, inclusiv al arterelor cerebrale. Vasospasmul conduce teoretic la ischemia unor regiuni cerebrale, aceasta fiind responsabilă pentru simptomele prodromale. Ischemia intensă afectează pereții vasculari și determină epuizarea contracției mușchiului neted vascular, astfel încât vasele sangvine devin atone și incapabile de a menține tonusul vascular timp de 24 până la 48 de ore. Vasele sangvine se dilată marcat și devin pulsatile, iar întinderea excesivă a pereților arteriali - inclusiv a unor artere extracraniene, precum artera temporală - determină durerea propriu-zisă caracteristică migrenelor. Alte teorii referitoare la cauza migrenelor se referă la generalizarea inhibiției corticale, la anomalii psihologice și la spasme vasculare determinate de concentrația crescută a ionilor de potasiu în lichidul cerebral extracelular.

Este posibil să existe o predispoziție genetică la migrenă, deoarece în 65 până la 90% din cazuri a fost raportat un istoric familial pozitiv pentru migrenă. De asemenea, cefaleea migrenoasă este de aproximativ două ori mai frecventă la femei decât la bărbați.

Cefaleea asociată consumului excesiv de alcool. În mod obișnuit, consumul excesiv de alcool este urmat de apariția cefaleei. Probabil că alcoolul, având acțiune toxică asupra țesuturilor, irită direct meningele și produce durere intracraniană. Deshidratarea joacă de asemenea un rol în apariția „mahmurelii" care urmează consumului excesiv de alcool; hidratarea atenuează dar nu suprimă cefaleea sau alte simptome ale mahmurelii.

Tipuri extracraniene de cefalee

Cefaleea cauzată de spasmele musculare. Tensiunea emoțională determină adeseori producerea unor spasme la nivelul mușchilor capului, în special al mușchilor cu inserție pe scalp și al mușchilor gâtului cu inserție occipitală, aceasta fiind una dintre cele mai frecvente cauze de cefalee. Se presupune că durerea de la nivelul mușchilor spastici ai capului iradiază în regiunile supraiacente ale capului și determină cefalee asemănătoare cu cea produsă de leziunile intracraniene.

Cefaleea cauzată de iritația cavităților nazale și a structurilor nazale accesorii. Membranele mucoase ale cavităților nazale și ale sinusurilor nazale sunt moderat sensibile la durere. Cu toate acestea, infecțiile sau alte procese iritative localizate în arii extinse ale structurilor nazale se sumează adeseori și determină cefalee care iradiază retroorbital sau, în cazul infecției sinusurilor frontale, durerea iradiază la nivelul suprafețelor anterioare ale frunții și scalpului, după cum se observă în **Figura 49-9**. De asemenea, durerea de la nivelul sinusurilor inferioare, de exemplu cea localizată în sinusurile maxilare, poate iradia la nivelul feței.

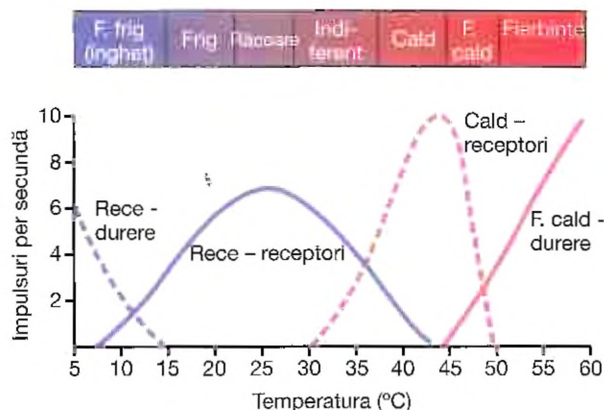


Figura 49-10. Frecvențele de descărcare la diferite temperaturi cutanate pentru o fibră sensibilă la durere și frig, pentru o fibră sensibilă la frig, pentru o fibră sensibilă la căldură și pentru o fibră sensibilă la durere și căldură.

Cefaleea cauzată de afecțiuni oculare. Dificultatea de a focaliza imaginea poate determina contracția puternică a mușchilor ciliari ai globului ocular în încercarea de a obține o imagine clară. Cu toate că acești mușchi au dimensiuni foarte reduse, contracția lor tonică poate produce cefalee retroorbitală. De asemenea, încercările repetate de a focaliza imaginea pot determina producerea unui spasm reflex al unor mușchi faciali și extraoculari, care poate constitui o posibilă cauză a cefaleei.

Un al doilea tip de cefalee cu origine la nivel ocular apare atunci când ochii sunt expuși la lumină de intensitate mare, în special la raze ultraviolete. Ațintirea privirii către soare sau spre arcul de sudură, chiar și pentru numai câteva secunde, poate determina cefalee care persistă între 24 și 48 de ore. Cefaleea este cauzată de iritația suprafeței conjunctivale produsă de expunerea la razele solare, iar durerea iradiază la suprafața scalpului sau retroorbital. În plus, focalizarea la nivelul retinei a luminii intense provenite de la arcul de sudură sau de la soare produce arsuri retiniene, care pot fi de asemenea o cauză a cefaleei.

SENSIBILITATEA TERMICĂ

TERMORECEPTORII ȘI STIMULAREA ACESTORA

Ființa umană poate percepe diferite grade de temperatură (frig și căldură), care variază de la *îngheț* la *rece, răcoros, indiferent,* până la *cald, fierbinte* și *foarte fierbinte.*

Variațiile termice sunt percepute de cel puțin trei tipuri de receptori senzoriali: pentru rece, pentru cald și pentru durere. Receptorii pentru durere sunt stimulați numai de gradele extreme de căldură sau frig și ca urmare sunt responsabili (în asociere cu receptorii pentru rece și cald) de transmiterea senzațiilor de tip „foarte rece" și „foarte fierbinte".

Receptorii pentru rece și receptorii pentru cald, denumiți termoreceptori, sunt localizați imediat sub tegument, în *puncte* sensibile la temperatură. La nivelul suprafeței corpului există de 3-10 ori mai mulți receptori pentru rece decât receptori pentru cald, iar densitatea lor în diferite regiuni ale corpului variază de la 15-25 de puncte sensibile la rece pe centimetru pătrat la nivelul buzelor, la 3-5 puncte sensibile la rece pe centimetru pătrat la nivelul degetelor, și până la mai puțin de 1 punct pe centimetru pătrat în anumite regiuni ale trunchiului.

Cu toate că prezența terminațiilor nervoase distincte pentru cald a fost stabilită pe baza unor teste psihologice, acestea nu fost identificate histologic. Se presupune că sunt terminații nervoase libere, deoarece impulsurile pentru cald sunt transmise în principal prin fibre nervoase de tip C, cu viteze de numai 0,4-2 m/sec.

În schimb, a fost identificat în mod cert un receptor pentru rece. Este un tip special de terminație nervoasă a unei fibre mielinizate mici de tip Aδ, care se ramifică de câteva ori, iar extremitățile ramificațiilor sunt localizate în regiunile inferioare ale celulelor epidermice bazale. Excitațiile sunt transmise de la acești receptori prin fibre nervoase de tip Aδ cu viteze de aproximativ 20 m/sec. Se presupune că unele senzații de frig sunt transmise și prin fibre de tip C, ceea ce sugerează că unele terminații nervoase libere ar putea funcționa și ca receptori pentru rece.

Stimularea termoreceptorilor - senzațiile termice (rece, răcoros, indiferent, cald și fierbinte). În **Figura 49-10** sunt ilustrate efectele diferitelor temperaturi asupra răspunsurilor a patru tipuri de fibre nervoase: (1) o fibră nociceptivă stimulată de frig, (2) o fibră nervoasă pentru senzația de frig, (3) o fibră nervoasă pentru senzația de căldură și (4) o fibră nociceptivă stimulată de căldură. Se observă că aceste fibre răspund în mod diferit în funcție de variațiile temperaturii. De exemplu, la temperaturi *foarte scăzute*, numai fibrele nociceptive sensibile la rece sunt stimulate (însă în cazul în care tegumentul se răcește mai mult - ajungând chiar la temperatura de îngheț - aceste fibre nu mai pot fi stimulate). Pe măsură ce temperatura crește la +10°C sau +15°C impulsurile dureroase încetează, însă încep să fie stimulați receptorii pentru rece, stimularea maximă realizându-se la temperatura de aproximativ 24°C, după care aceasta începe să scadă și dispare complet la 40°C. La temperaturi peste 30°C începe stimularea receptorilor pentru cald, însă și această stimulare încetează la aproximativ 49°C. Când temperatura atinge 45°C încep să fie stimulate fibrele nociceptive sensibile la căldură și în mod paradoxal unele fibre pentru rece sunt din nou stimulate, probabil deoarece terminațiile lor nervoase sunt lezate de căldura excesivă.

Din **Figura 49-10** reiese faptul că o persoană apreciază diferitele tipuri de senzații termice pe baza nivelului relativ de stimulare al diferitelor tipuri de terminații nervoase. Se observă că temperaturile extreme pot produce durere, iar atât frigul cât și căldura, când sunt suficient de intense, pot determina aproape același tip de senzații – altfel spus, senzațiile de frig extrem și de căldură arzătoare pot fi aproape identice.

Efectele stimulatoare ale creșterii și scăderii temperaturii - adaptarea receptorilor termici. Expunerea bruscă a unui receptor pentru rece la o scădere rapidă a temperaturii induce inițial stimularea intensă a receptorului, însă această stimulare se reduce rapid pe parcursul primelor câteva secunde și progresiv mai lent pe parcursul următoarelor

30 de minute sau mai mult. Cu alte cuvinte, receptorul se „adaptează" în mare măsură, însă niciodată în proporție de 100%.

Astfel, este evident faptul că sensibilitatea termică răspunde marcat la *modificări ale temperaturii*, pe lângă faptul că este capabilă de a răspunde la temperaturi constante. Aceasta înseamnă că dacă temperatura cutanată scade activ, senzația de frig este mult mai accentuată decât în cazul în care temperatura scăzută rămâne constantă. În mod contrar, dacă temperatura crește activ, senzația de căldură este mult mai accentuată decât în cazul în care temperatura ar rămâne la un nivel înalt constant. Răspunsul la variațiile de temperatură explică gradul extrem de căldură pe care o persoană îl simte când intră inițial într-o cadă cu apă fierbinte și gradul extrem de frig perceput la ieșirea dintr-o incintă încălzită într-o zi rece.

MECANISMUL STIMULĂRII RECEPTORILOR TERMICI

Se presupune că receptorii pentru rece și cald sunt stimulați de modificări ale ratelor lor metabolice și că aceste modificări sunt consecința faptului că temperatura modifică rata reacțiilor chimice intracelulare de peste două ori pentru fiecare variație de 10°C. Cu alte cuvinte, detecția termică nu se datorează efectelor fizice directe ale căldurii sau frigului asupra terminațiilor nervoase, ci variației stimulării chimice a acestora indusă de modificările temperaturii.

Sumația spațială a senzațiilor termice. Deoarece numărul terminațiilor nervoase pentru rece sau cald la nivelul oricărei regiuni a corpului este redus, este dificilă aprecierea gradațiilor de temperatură când sunt stimulate suprafețe tegumentare de dimensiuni mici. Însă, atunci când este stimulată o suprafață întinsă a tegumentului, semnalele termice de la nivelul întregii arii se sumează. De exemplu, variațiile rapide de temperatură de numai 0,01°C pot fi detectate dacă această modificare afectează simultan întreaga suprafață a corpului. În schimb, variații de temperatură de 100 de ori mai mari nu vor fi detectate în cazul în care acestea afectează o suprafață cutanată de numai 1 centimetru pătrat.

TRANSMITEREA IMPULSURILOR TERMICE LA NIVELUL SISTEMULUI NERVOS

În general, impulsurile termice sunt transmise prin căi paralele cu cele care conduc impulsurile sensibilității dureroase. După ce pătrund în măduva spinării, impulsurile au traiect pe o distanță de câteva segmente ascendent sau descendent prin *tractul lui Lissauer*, apoi se termină în principal la nivelul laminelor I, II și III ale coarnelor posterioare - la fel ca și în cazul durerii. După o procesare redusă realizată de unul sau mai mulți neuroni spinali, impulsurile sunt transmise prin fibre ascendente lungi care traversează în tractul senzorial anterolateral din jumătatea opusă și se termină atât (1) la nivelul regiunilor reticulate ale trunchiului cerebral cât și (2) în complexul ventrobazal talamic.

Câteva impulsuri termice sunt transmise și spre cortexul somatosenzorial cerebral de la nivelul complexului ventrobazal. Prin studii efectuate cu microelectrozi s-a constatat că ocazional un neuron din aria corticală somatosenzorială I răspunde direct la stimuli de tip rece sau cald aplicați într-o regiune cutanată specifică. Însă, îndepărtarea întregului girus postcentral la o ființă umană reduce abilitatea persoanei în cauză de a distinge variațiile de temperatură, fără a aboli complet această capacitate.

Bibliografie

Akerman S, Holland PR, Goadsby PJ: Diencephalic and brainstem mechanisms in migraine. Nat Rev Neurosci 12:570, 2011.

Bingel U, Tracey I: Imaging CNS modulation of pain in humans. Physiology (Bethesda) 23:371, 2008.

Bourinet E, Altier C, Hildebrand ME, et al: Calcium-permeable ion channels in pain signaling. Physiol Rev 94:81, 2014.

Denk F, McMahon SB, Tracey I: Pain vulnerability: a neurobiological perspective. Nat Neurosci 17:192, 2014.

McCoy DD, Knowlton WM, McKemy DD: Scraping through the ice: uncovering the role of TRPM8 in cold transduction. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 300:R1278, 2011.

McKemy DD: Temperature sensing across species. Pflugers Arch 454:777, 2007.

Petho G, Reeh PW: Sensory and signaling mechanisms of bradykinin, eicosanoids, platelet-activating factor, and nitric oxide in peripheral nociceptors. Physiol Rev 92:1699, 2012.

Piomelli D, Sasso O: Peripheral gating of pain signals by endogenous lipid mediators. Nat Neurosci 17:164, 2014.

Prescott SA, Ma Q, De Koninck Y: Normal and abnormal coding of somatosensory stimuli causing pain. Nat Neurosci 17:183, 2014.

Sandkühler J: Models and mechanisms of hyperalgesia and allodynia. Physiol Rev 89:707, 2009.

Schepers RJ, Ringkamp M: Thermoreceptors and thermosensitive afferents. Neurosci Biobehav Rev 34:177, 2010.

Silberstein SD: Recent developments in migraine. Lancet 372:1369, 2008.

Stein BE, Stanford TR: Multisensory integration: current issues from the perspective of the single neuron. Nat Rev Neurosci 9:255, 2008.

Steinhoff MS, von Mentzer B, Geppetti P, et al: Tachykinins and their receptors: contributions to physiological control and the mechanisms of disease. Physiol Rev 94:265, 2014.

von Hehn CA, Baron R, Woolf CJ: Deconstructing the neuropathic pain phenotype to reveal neural mechanisms. Neuron 73:638, 2012.

Waxman SG, Zamponi GW: Regulating excitability of peripheral afferents: emerging ion channel targets. Nat Neurosci 17:153, 2014.

Wemmie JA, Taugher RJ, Kreple CJ: Acid-sensing ion channels in pain and disease. Nat Rev Neurosci 14:461, 2013.

Zeilhofer HU, Wildner H, Yévenes GE: Fast synaptic inhibition in spinal sensory processing and pain control. Physiol Rev 92:193, 2012.



X

PARTEA

Sistemul nervos: B. Sensibilitățile speciale

CUPRINS



Analizatorul vizual: I. Optica vederii

PRINCIPII DE FIZICĂ OPTICĂ

Înțelegerea modului de funcționare a sistemului optic presupune familiarizarea cu principiile de bază ale opticii, care includ mecanismele fizice ale refracției luminii, focalizarea și altele. După o scurtă recapitulare a acestor principii, va fi abordată optica oculară.

Refracția luminii

Indicele de refracție al unei substanțe transparente. Razele de lumină se deplasează prin aer cu o viteză de aproximativ 300.000 km/sec, însă prin solide și lichide transparente viteza de deplasare este mult mai mică. Indicele de refracție al unei substanțe transparente reprezintă *raportul* între viteza luminii prin aer și viteza luminii prin substanța respectivă. Pentru aer, indicele de refracție este 1. Astfel, în cazul în care lumina trece printr-un anumit tip de sticlă cu viteza de 200.000 km/sec, indicele de refracție al sticlei respective se calculează împărțind 300.000 la 200.000, adică 1,50.

Refracția razelor de lumină la interfața a două medii cu indici de refracție diferiți. Când un fascicul de raze de lumină (**Figura 50-1A**) vine în contact cu o interfață *perpendiculară* pe direcția de deplasare a fasciculului, razele pătrund în cel de-al doilea mediu fără a devia de la traiectul lor. Unicul efect este reprezentat de reducerea vitezei de transmitere și de scurtarea lungimii de undă, după cum este reprezentat în figură prin distanțele mai mici între fronturile de undă.

În cazul în care razele de lumină trec printr-o interfață angulară, după cum este ilustrat în **Figura 50-1B**, acestea sunt deviate dacă indicii de refracție ai celor două medii sunt diferiți. În această figură, razele trec din aer, care are un indice de refracție de 1, într-un bloc de sticlă care are indicele de refracție 1,50. Când fasciculul de raze vine în contact cu interfața angulară, marginea lui inferioară vine în contact cu sticla înaintea marginii superioare. Frontul de undă din regiunea superioară a razei va continua să se deplaseze cu viteza de 300.000 km/sec, în timp ce razele care au pătruns în sticlă se deplasează cu viteza de 200.000 km/sec. Se creează un decalaj între regiunea superioară a frontului de undă și cea inferioară, care se deplasează în urma celei superioare, astfel încât frontul undă nu mai este vertical, ci deviat în unghi spre dreapta. Deoarece *direcția de deplasare a luminii este întotdeauna perpendiculară pe planul frontului de undă*, fasciculul de lumină este deviat spre inferior.

Această deviere a razelor luminoase la nivelul unei interfețe angulară este cunoscută sub denumirea de *refracție*. Se observă faptul că gradul refracției crește proporțional cu (1) raportul indicilor de refracție ai celor două medii transparente și (2) unghiul dintre interfață și frontul de undă.

Principiile refracției aplicate la lentile

O lentilă convexă focalizează razele de lumină. Figura 50-2 ilustrează raze de lumină paralele care pătrund într-o lentilă convexă. Razele care trec prin centrul lentilei sunt perfect perpendiculare pe suprafața acesteia și trec prin lentilă fără a suferi fenomenul de refracție. Spre marginile lentilei însă,

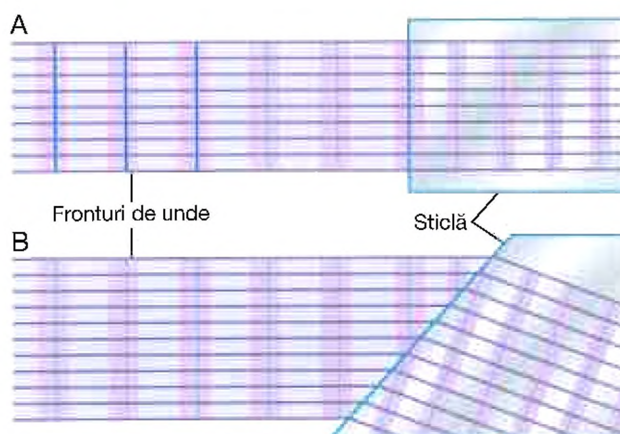


Figura 50-1. Raze de lumină care traversează o suprafață de sticlă perpendiculară pe ele (**A**) și o suprafață de sticlă înclinată față de raze (**B**). Se observă că după pătrunderea razelor de lumină în obiectul de sticlă distanța dintre unde se micșorează, devenind aproximativ două treimi din distanța existentă între unde în timpul deplasării luminii prin aer. De asemenea se observă că razele de lumină incidente pe o suprafață cu care formează un unghi sunt deviate.

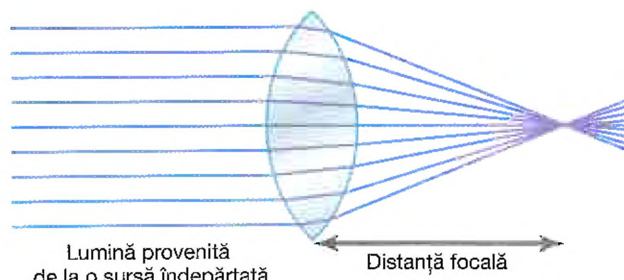


Figura 50-2. Devierea razelor de lumină la nivelul fiecărei suprafețe a unei lentile sferice convexe, observându-se că razele paralele sunt focalizate într-un *punct focal*.

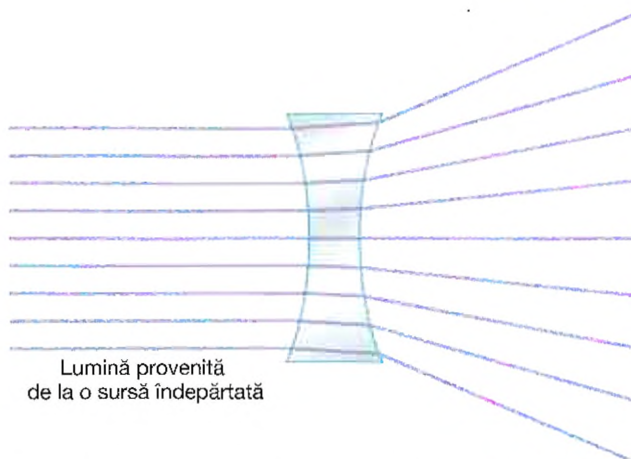


Figura 50-3. Devierea razelor de lumină la nivelul fiecărei suprafețe a unei lentile sferice concave, observându-se că razele paralele devin *divergente.*

razele de lumină vin în contact cu interfața sub un unghi progresiv mai mare. Cu cât razele au o situare mai periferică în cadrul fasciculului, cu atât acestea sunt mai mult deviate spre centrul lentilei, fenomen numit *convergența* razelor. Cantitativ, jumătate din deviere se realizează în momentul pătrunderii razelor în lentilă, iar cealaltă jumătate la ieșirea acestora de partea opusă a lentilei. În cazul în care lentila are curbura adecvată, toate razele paralele de lumină care traversează fiecare parte a lentilei vor fi deviate astfel încât să treacă printr-un singur punct denumit *punct focal.*

O lentilă concavă determină divergența razelor de lumină. **Figura 50-3** prezintă efectul unei lentile concave asupra razelor de lumină. Razele care pătrund în lentilă prin centrul acesteia sunt perpendiculare pe interfață, astfel încât nu sunt refractate. Razele de la periferia lentilei pătrund în lentilă înaintea razelor din centru. Efectul este opus celui constatat în cazul lentilelor convexe și determină *îndepărtarea* razelor periferice de razele care trec prin centrul lentilei. Astfel, o lentilă concavă determină *divergența* razelor de lumină, iar o lentilă convexă determină *convergența* acestora.

Lentilele cilindrice deviază razele de lumină într-un singur plan - comparație cu lentilele sferice. În **Figura 50-4** sunt ilustrate atât o lentilă *sferică* convexă cât și o lentilă *cilindrică* convexă. Se observă că lentila cilindrică deviază razele care pătrund în cele două zone laterale ale sale, dar nu și razele care pătrund la nivelul extremităților superioară și inferioară ale lentilei. Altfel spus, deviația se realizează într-un plan, însă nu și în celălalt. Astfel, razele paralele sunt deviate către o *linie focală.* În schimb, razele de lumină care trec printr-o lentilă sferică sunt refractate la nivelul tuturor marginilor lentilei (în ambele planuri) spre raza centrală, iar toate razele sunt deviate către un *punct focal.*

Efectul unei lentile cilindrice este demonstrat prin utilizarea unui tub plin cu apă. Dacă tubul este plasat în dreptul unei raze de lumină și o bucată de hârtie este poziționată progresiv mai aproape de partea opusă a tubului, la o anumită distanță se va observa că razele de lumină vor forma o *linie focală.* Efectul unei lentile sferice poate fi demonstrat cu ajutorul unei lupe obișnuite. Dacă o astfel de lentilă este plasată în dreptul unei raze de lumină, iar o bucată de hârtie este poziționată progresiv mai aproape de ea, la o anumită distanță razele de lumină sunt convergente într-un singur punct.

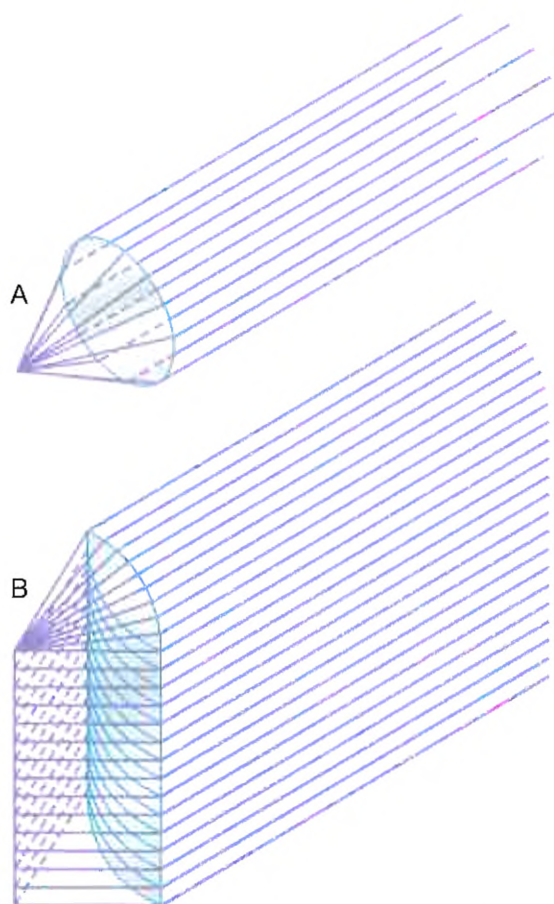


Figura 50-4. A, Razele de lumină paralele sunt focalizate de o lentilă sferică convexă într-un *punct focal;* **B,** Razele de lumină paralele sunt focalizate de o lentilă cilindrică convexă într-o *linie focală.*

Lentilele cilindrice *concave* determină *divergența* razelor de lumină numai într-un singur plan, în același mod în care lentilele cilindrice *convexe* determină *convergența* razelor într-un singur plan.

Combinarea a două lentile cilindrice dispuse în unghi drept este echivalentă unei lentile sferice. În **Figura 50-5B** sunt ilustrate două lentile cilindrice convexe care formează un unghi de 90 grade între ele. Lentila cilindrică verticală determină convergența razelor de lumină care străbat zonele ei laterale, iar lentila orizontală determină convergența razelor de la extremitățile superioară și inferioară ale lentilei. Astfel, toate razele luminoase sunt deviate într-un singur punct focal. Cu alte cuvinte, *două lentile cilindrice dispuse în unghi drept una față de alta îndeplinesc aceeași funcție ca și o lentilă sferică cu aceeași putere de refracție.*

Distanța focală a unei lentile

Distanța măsurată în spatele unei lentile convexe, la care razele *paralele* de lumină converg într-un punct focal comun, este denumită *distanța focală* a lentilei. Diagrama din partea superioară a **Figurii 50-6** demonstrează focalizarea razelor paralele de lumină.

În diagrama din centru, razele care pătrund în lentila convexă nu sunt paralele ci sunt *divergente,* deoarece originea luminii este o sursă punctiformă situată în apropierea lentilei. Deoarece razele sunt divergente, din diagramă se observă că

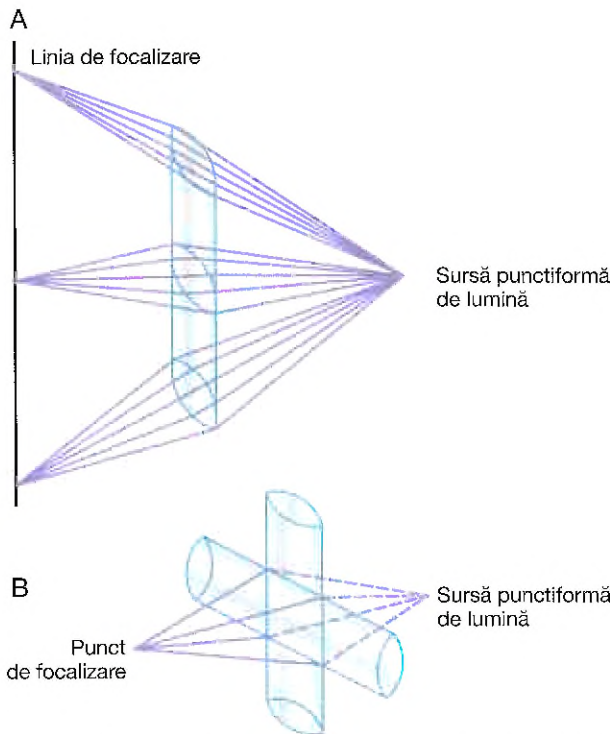


Figura 50-5. A, O lentilă cilindrică focalizează lumina provenită de la o sursă luminoasă punctiformă într-o linie focală. **B,** Două lentile cilindrice convexe care formează între ele un unghi drept, observându-se faptul că o lentilă determină convergența razelor de lumină dintr-un plan, iar cealaltă lentilă determină convergența razelor de lumină din planul dispus la 90 de grade față de primul plan. Combinația formată din cele două lentile focalizează razele de lumină într-un punct focal, identic cu cel obținut cu ajutorul unei singure lentile sferice convexe.

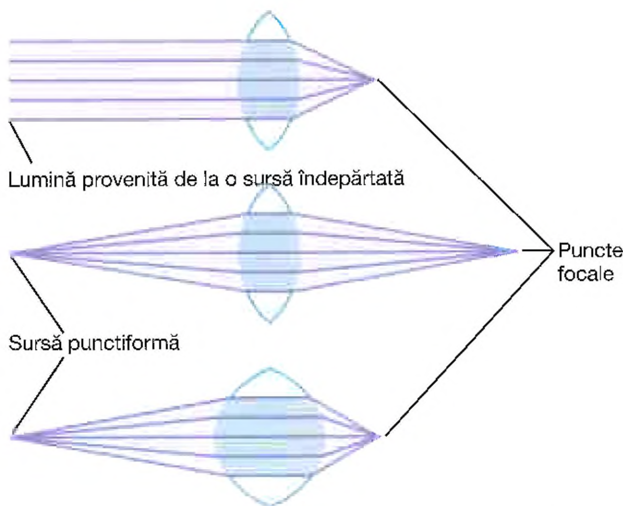


Figura 50-6. Cele două lentile din partea superioară a figurii au aceeași distanță focală, însă razele de lumină care pătrund în lentila de sus sunt paralele, în timp ce razele de lumină care pătrund în lentila din centru sunt divergente; este ilustrată consecința acestei diferențe între direcțiile razelor de lumină. Lentila din partea inferioară a figurii are putere de refracție mult mai mare decât oricare dintre cele două lentile din partea superioară (cu alte cuvinte, are o distanță focală mult mai mică), observându-se că punctul focal este cu atât mai apropiat de lentilă cu cât lentila este mai puternică.

acestea nu sunt focalizate la aceeași distanță de lentilă ca și razele paralele. Cu alte cuvinte, când într-o lentilă convexă pătrund raze de lumină divergente, acestea sunt focalizate în partea opusă a lentilei la o distanță mai mare decât în cazul razelor paralele.

Diagrama din partea inferioară a **Figurii 50-6** ilustrează raze de lumină divergente care pătrund într-o lentilă convexă cu o rază de curbură mult mai mare decât cea a celorlalte două lentile din figură. În această diagramă, distanța față de lentilă la care razele sunt focalizate este aceeași ca și distanța din prima diagramă, în care lentila este convexă, însă razele sunt paralele. Aceasta demonstrează faptul că atât razele paralele cât și razele divergente pot fi focalizate la aceeași distanță în spatele lentilei, cu condiția modificării convexității lentilei.

Relația dintre distanța focală a lentilei, distanța față de sursa punctiformă de lumină și distanța de focalizare este exprimată de formula următoare:

$$\frac{1}{f} = \frac{1}{a} + \frac{1}{b}$$

unde f este distanța focală a lentilei pentru razele paralele, a este distanța dintre lentilă și sursa punctiformă de lumină și b este distanța de focalizare în partea opusă a lentilei.

Formarea imaginii în cazul lentilelor convexe

În **Figura 50-7A** este ilustrată o lentilă convexă și două surse punctiforme de lumină dispuse în partea stângă a acesteia. Deoarece razele luminoase trec prin centrul unei lentile convexe fără a fi refractate, razele din fiecare sursă punctiformă de lumină sunt focalizate într-un punct din partea opusă a lentilei, *dispus pe aceeași dreaptă cu sursa punctiformă și cu centrul lentilei.*

Orice obiect din fața lentilei reprezintă în realitate un mozaic de surse luminoase punctiforme. Unele dintre aceste surse sunt foarte strălucitoare, altele au intensitate foarte redusă, iar culoarea lor variază. Fiecare sursă luminoasă punctiformă de la nivelul obiectului este focalizată într-un punct separat din partea opusă a lentilei, punct situat pe axul central al lentilei. Dacă la o distanță egală cu distanța focală a lentilei este plasată o foaie albă de hârtie, poate fi observată o imagine a obiectului, după cum este demonstrat în **Figura 50-7B**. Această imagine este însă răsturnată față de obiectul inițial, iar cele două margini laterale ale imaginii sunt inversate. Aceasta este modalitatea prin care lentila unui aparat de fotografiat focalizează imaginile pe film.

Măsurarea puterii de refracție a unei lentile – „dioptria"

Cu cât este mai mare gradul de deviere a razelor luminoase de către o lentilă, cu atât „puterea de refracție" a lentilei este mai mare. Puterea de refracție este măsurată în *dioptrii*. Puterea de refracție a unei lentile convexe, în dioptrii, este egală cu 1 metru împărțit la distanța focală a lentilei. Astfel, o lentilă sferică care determină convergența razelor paralele de lumină într-un punct focal situat la 1 metru în spatele ei are o putere de refracție de +1 dioptrie, după cum este ilustrat în **Figura 50-8**. Dacă lentila este capabilă să devieze razele paralele de lumină de două ori mai mult în comparație cu o lentilă cu puterea de +1 dioptrie, atunci aceasta are puterea de refracție de +2 dioptrii, iar razele sunt focalizate într-un punct situat la 0,5 metri în spatele lentilei. O lentilă capabilă să

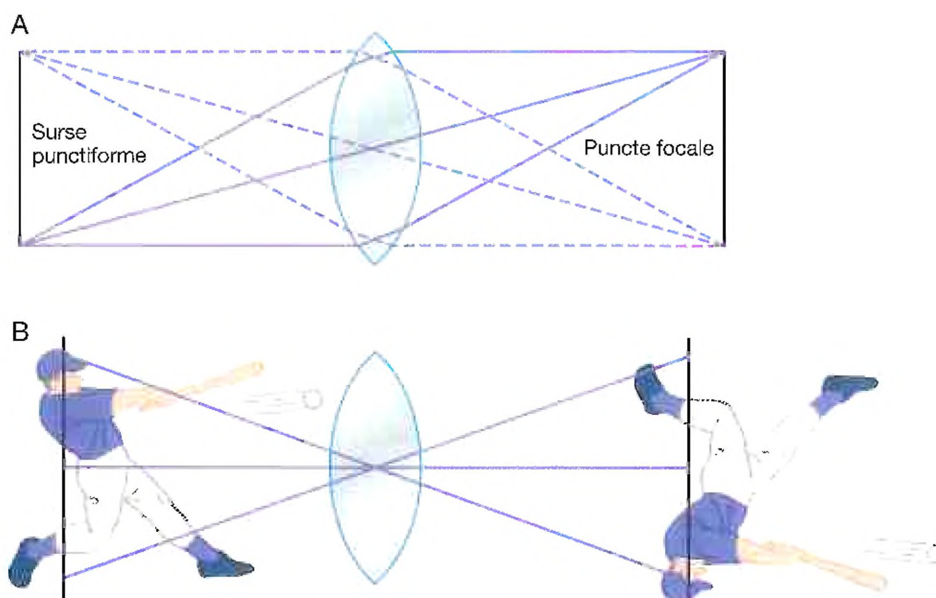


Figura 50-7. **A,** Două surse luminoase punctiforme focalizate în două puncte focale diferite, situate de o parte și de alta a unei lentile. **B,** Formarea unei imagini de către o lentilă sferică convexă.

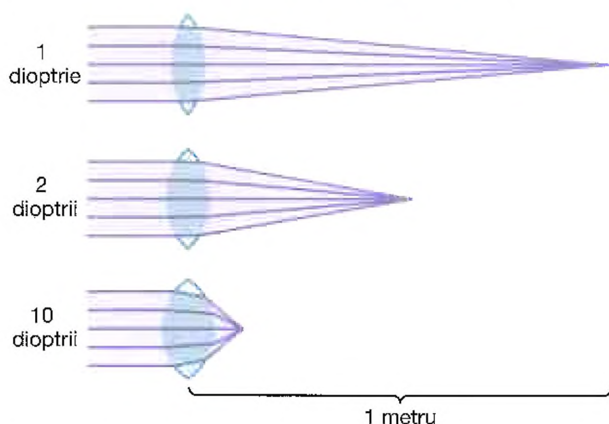


Figura 50-8. Efectul puterii dioptrice a lentilei asupra distanței focale.

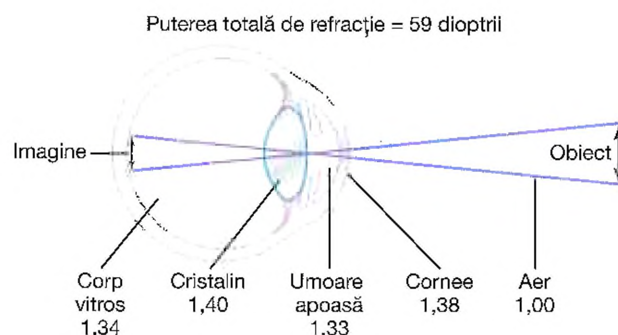


Figura 50-9. Ochiul este asemeni unui aparat de fotografiat. Numerele reprezintă indici de refracție.

determine convergența razelor paralele de lumină într-un punct focal localizat la numai 10 centimetri (0,1 metri) în spatele ei are o putere de refracție de +10 dioptrii.

Puterea de refracție a lentilelor concave nu poate fi exprimată sub forma distanței focale măsurate în spatele lentilei, deoarece razele de lumină sunt divergente și nu focalizate într-un punct. Totuși, în cazul în care o lentilă concavă determină divergența razelor în aceeași măsură în care o lentilă convexă de 1 dioptrie determină convergența acestora, atunci lentila concavă are o putere dioptrică de -1. Similar, în cazul în care divergența realizată de lentila concavă este egală cu convergența realizată de o lentilă convexă de +10 dioptrii, atunci lentila concavă are puterea de -10 dioptrii.

Lentilele concave „neutralizează" puterea de refracție a lentilelor convexe. Astfel, prin plasarea unei lentile concave de 1 dioptrie imediat în fața unei lentile convexe de 1 dioptrie, se obține un sistem de lentile cu putere de refracție nulă.

Puterea de refracție a lentilelor cilindrice este evaluată în aceeași manieră ca și puterea de refracție a lentilelor sferice, cu excepția faptului că trebuie precizat și *axul* lentilei cilindrice alături de puterea acesteia. În cazul în care o lentilă cilindrică focalizează razele paralele într-o linie focală situată la 1 metru în spatele lentilei, aceasta are puterea de +1 dioptrie. În mod contrar, dacă o lentilă cilindrică de tip concav determină *divergența razelor* de lumină în aceeași măsură în care o lentilă cilindrică de tip convex de +1 dioptrie determină *convergență*, aceasta are puterea de -1 dioptrie. În cazul în care linia de focalizare este orizontală, atunci axul lentilei este la 0 grade. Dacă linia de focalizare este verticală, axul este la 90 de grade.

OPTICA OCULARĂ

GLOBUL OCULAR ESTE SIMILAR UNUI APARAT FOTOGRAFIC

Globul ocular, ilustrat în **Figura 50-9**, este echivalent, din punct de vedere optic, cu un aparat fotografic obișnuit. Este constituit dintr-un sistem de lentile, o deschidere variabilă (pupila) și retina, care corespunde filmului fotografic. Sistemul de lentile al ochiului este alcătuit din patru interfețe la nivelul cărora se produce refracție: (1) interfața dintre aer și suprafața anterioară a corneei, (2) interfața dintre suprafața posterioară a corneei și umoarea apoasă, (3) interfața dintre umoarea apoasă și suprafața anterioară

a cristalinului și (4) interfața dintre suprafața posterioară a cristalinului și corpul vitros. Indicele de refracție pentru aer este 1; pentru cornee 1,38; pentru umoarea apoasă 1,33; pentru cristalin (în medie) 1,40; iar pentru corpul vitros 1,34.

Suprafețele de refracție ale globului ocular văzut ca lentilă unică - globul ocular ca „sistem simplificat". Dacă toate suprafețele de refracție ale globului ocular sunt însumate algebric și considerate a fi o singură lentilă, optica ochiului normal ar putea fi simplificată și reprezentată schematic sub forma unui „sistem simplificat". Această operație este utilă pentru calcule simple. În cazul globului ocular ca sistem simplificat se consideră că există o suprafață unică de refracție, având punctul central la 17 milimetri în fața retinei și o putere totală de refracție de 59 dioptrii, după acomodarea cristalinului pentru vederea la distanță.

Aproximativ două treimi din cele 59 de dioptrii ale puterii de refracție sunt asigurate de suprafața anterioară a corneei (*nu* de cristalin). Explicația constă în faptul că indicele de refracție al corneei este semnificativ diferit de cel al aerului, în timp ce indicele de refracție al cristalinului nu este foarte diferit de indicii de refracție ai umorii apoase și vitrosului.

Puterea totală de refracție a cristalinului, care este înconjurat de lichid de ambele părți, este de numai 20 dioptrii, adică aproximativ o treime din totalul puterii de refracție a ochiului. Însă cristalinul deține un rol important deoarece, ca răspuns la impulsurile nervoase de la nivelul creierului, *își poate crește semnificativ raza de curbură* pentru a realiza „acomodarea", proces ce va fi discutat ulterior în acest capitol.

Formarea imaginii pe retină. În aceeași manieră în care o lentilă de sticlă focalizează o imagine pe o foaie de hârtie, sistemul de lentile al globului ocular poate focaliza o imagine pe retină. Imaginea este inversată și răsturnată față de obiect. Însă obiectele sunt percepute în poziție normală, cu toate că orientarea acestora pe retină este inversată, deoarece creierul este obișnuit să considere imaginea inversată ca fiind normală.

MECANISMUL „ACOMODĂRII"

La copii, puterea de refracție a cristalinului poate fi crescută voluntar de la 20 dioptrii la aproximativ 34 dioptrii; în acest caz este vorba de o „acomodare" de 14 dioptrii. Pentru a realiza aceasta, forma cristalinului este modificată de la cea a unei lentile moderat convexe la o lentilă extrem de convexă.

La persoanele tinere, cristalinul este alcătuit dintr-o capsulă elastică umplută cu lichid vâscos, transparent, de natură proteică. Când cristalinul este relaxat, fără tensiune la nivelul capsulei sale, acesta adoptă o formă aproape sferică, datorată în special retracției elastice a capsulei sale. Însă, după cum se observă în **Figura 50-10**, aproximativ 70 de *ligamente suspensoare* sunt atașate radial în jurul cristalinului, tracționând marginile acestuia spre exterior. Aceste ligamente se află permanent în tensiune datorită inserției lor la nivelul marginii anterioare a coroidei și retinei. Tensiunea din ligamente determină cristalinul să rămână relativ aplatizat în condiții normale.

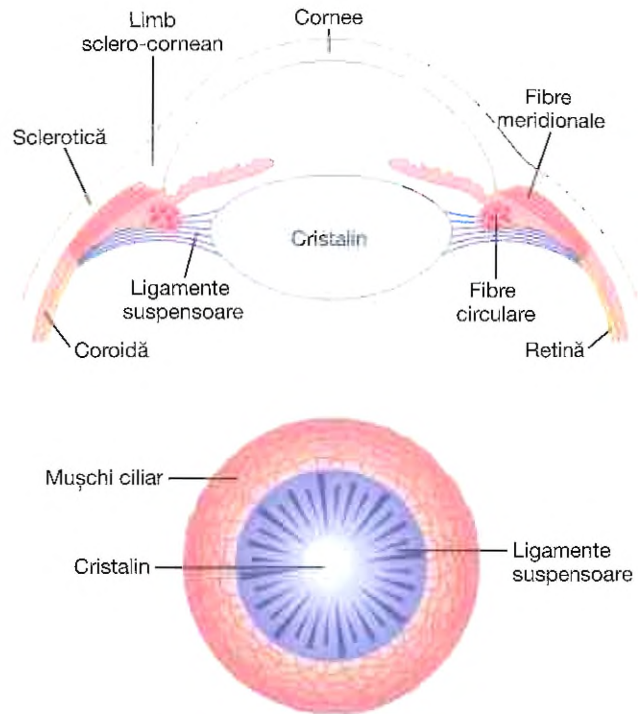


Figura 50-10. Mecanismul acomodării (focalizării).

La nivelul inserțiilor laterale ale ligamentelor cristalinului este atașat și *mușchiul ciliar*, care conține două seturi separate de fibre musculare netede - *fibre meridionale* și *fibre circulare*. Fibrele meridionale se extind de la nivelul capetelor periferice ale ligamentelor suspensoare spre limbul sclero-cornean. Când aceste fibre musculare se contractă, *inserțiile periferice* ale ligamentelor cristalinului sunt tracționate medial spre marginile corneei, astfel încât este anulată tensiunea din ligamente. Fibrele circulare sunt dispuse circular în jurul inserțiilor ligamentelor, și din acest motiv în momentul contracției au acțiune asemănătoare unui sfincter, reducând diametrul cercului format de inserțiile ligamentelor; această acțiune determină de asemenea reducerea tracțiunii exercitate de ligamente asupra cristalinului.

Astfel, contracția oricărui set de fibre musculare netede ale mușchiului ciliar determină relaxarea ligamentelor cristalinului, iar cristalinul capătă o formă sferică, asemeni unui balon, datorită elasticității naturale a capsulei sale.

Acomodarea este controlată de nervi parasimpatici. Mușchiul ciliar este controlat aproape în întregime de impulsuri nervoase parasimpatice transmise la nivel ocular prin fibrele nervului cranian III de la nucleul acestuia din trunchiul cerebral, după cum este explicat în Capitolul 52. Stimularea nervilor parasimpatici determină contracția ambelor seturi de fibre ale mușchiului ciliar, ceea ce relaxează ligamentele cristalinului, astfel încât acesta devine mai gros, iar puterea lui de refracție crește. Odată cu creșterea puterii de refracție, ochiul se focalizează asupra unor obiecte localizate mai aproape decât în situația în care puterea lui de refracție este mai mică. În consecință, pe măsură ce un obiect situat la distanță se apropie de ochi, numărul impulsurilor parasimpatice care ajung la mușchiul ciliar trebuie să crească treptat pentru ca ochiul să își mențină constantă

focalizarea asupra obiectului. (Stimularea simpatică are un efect suplimentar de relaxare a mușchiului ciliar, însă acest efect este atât de slab încât practic nu are niciun rol în cadrul mecanismului normal de acomodare; bazele neurologice ale acestui mecanism sunt discutate în Capitolul 52.)

Prezbitismul – pierderea capacității de acomodare a cristalinului. Odată cu înaintarea în vârstă, dimensiunile cristalinului cresc, iar elasticitatea acestuia scade, parțial din cauza denaturării progresive a proteinelor din structura sa. Capacitatea cristalinului de a-și modifica forma se reduce cu vârsta. Puterea de acomodare scade de la aproximativ 14 dioptrii în cazul unui copil, la mai puțin de 2 dioptrii la vârsta de 45-50 ani; apoi continuă să scadă, iar la vârsta de 70 ani devine practic nulă. Ulterior, cristalinul rămâne aproape complet lipsit de acomodare, afecțiune cunoscută sub denumirea de *prezbitism*.

La persoana cu prezbitism, fiecare ochi rămâne focalizat permanent la o distanță aproape constantă; această distanță depinde de caracteristicile fizice ale ochiului. Acomodarea nu mai este posibilă nici pentru vederea de aproape și nici pentru vederea la distanță. Pentru a vedea clar atât la distanță cât și de aproape, o persoană vârstnică trebuie să poarte lentile corectoare bifocale, cu segmentul superior focalizat pentru vederea la distanță și segmentul inferior focalizat pentru vederea de aproape (de exemplu, pentru citit).

DIAMETRUL PUPILAR

Funcția principală a irisului este reprezentată de creșterea cantității de lumină care pătrunde la nivelul globului ocular atunci când este întuneric și reducerea acestei cantități în timpul zilei. Reflexele care controlează acest mecanism sunt analizate în Capitolul 52.

Cantitatea de lumină care pătrunde la nivelul globului ocular prin pupilă este proporțională cu *suprafața* pupilei sau cu *pătratul diametrului* pupilar. Pupila ochiului uman se poate micșora până la aproximativ 1,5 milimetri și se poate mări până la un diametru de 8 milimetri. Cantitatea de lumină care pătrunde la nivelul ochiului se poate modifica de aproximativ 30 de ori ca rezultat al variațiilor aperturii pupilare.

„Gradul de focalizare" al sistemului de lentile optice crește odată cu reducerea diametrului pupilar. Figura 50-11 prezintă doi globi oculari identici, cu excepția diametrelor aperturilor pupilare. În cazul globului ocular din partea superioară a figurii deschiderea pupilară este mică, iar în cazul globului ocular din partea inferioară deschiderea este mare. În fața fiecăruia dintre acești doi globi oculari există două surse luminoase punctiforme; lumina provenită de la fiecare dintre acestea trece prin apertura pupilară și este focalizată pe retină. În consecință, la nivelul ambilor ochi retina percepe două puncte luminoase perfect focalizate. Totuși, din aceste diagrame reiese că dacă retina este deplasată spre anterior sau posterior astfel încât focalizarea imaginii se pierde, dimensiunea fiecărui punct luminos nu se va modifica semnificativ în ochiul din partea superioară a figurii, însă la nivelul ochiului din partea inferioară dimensiunea fiecărui punct luminos va crește considerabil, devenind un „cerc neclar". Cu alte cuvinte, sistemul de lentile optice din partea superioară a figurii are un *grad de focalizare* mult mai mare în comparație cu sistemul optic din partea inferioară. Când un sistem de lentile optice are un grad de focalizare mare, retina poate fi deplasată considerabil din planul focal sau puterea de refracție a cristalinului se poate modifica semnificativ față de normal, iar imaginea va rămâne totuși aproape perfect focalizată, în timp ce în situația în care sistemul optic are un grad mic de focalizare, atunci o deplasare redusă a retinei față de planul focal determină deteriorarea marcată a clarității imaginii.

Gradul de focalizare este maxim când pupila este extrem de mică. Explicația constă în faptul că în cazul unei aperturi pupilare foarte mici, aproape toate razele trec prin centrul lentilei, iar razele cele mai centrale sunt întotdeauna focalizate, așa cum s-a explicat anterior.

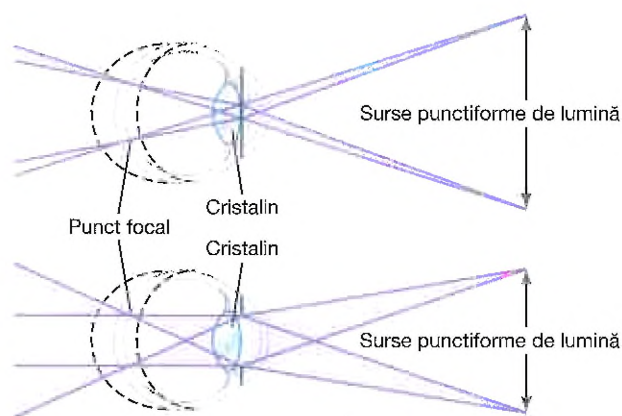


Figura 50-11. Efectul diametrului mic (*sus*) și mare (*jos*) al aperturii pupilare asupra gradului de focalizare.

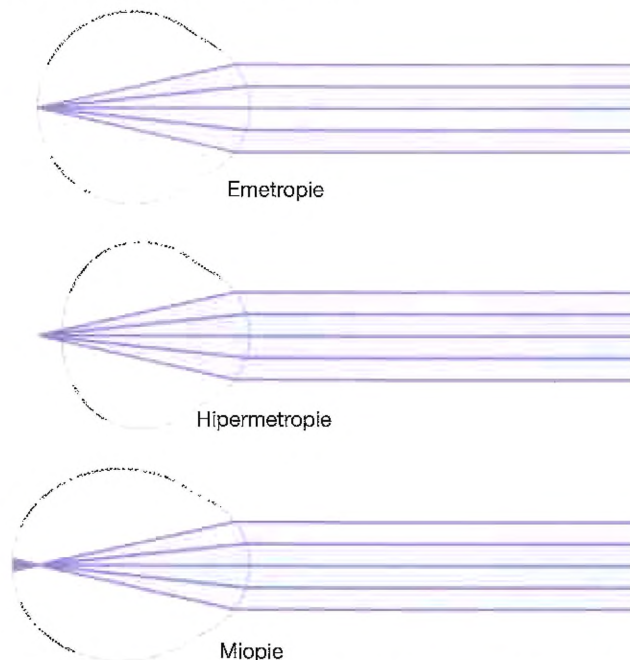


Figura 50-12. Razele de lumină paralele sunt focalizate pe retină în cazul ochiului emetrop, în spatele retinei la persoanele cu hipermetropie și în fața retinei la persoanele cu miopie.

Vicii de refracție

Emetropia (vederea normală). După cum se observă în **Figura 50-12**, ochiul este considerat a fi normal sau „emetrop" dacă razele de lumină paralele *provenite de la obiecte situate la distanță* sunt focalizate adecvat pe retină atunci *când mușchiul ciliar este complet relaxat*. Aceasta înseamnă că ochiul emetrop poate vedea clar toate obiectele situate la distanță când mușchiul ciliar este relaxat. Pentru focalizarea obiectelor situate în apropiere este necesară însă contracția mușchiului ciliar, realizându-se astfel diverse grade de acomodare.

Hipermetropia. Hipermetropia sau incapacitatea de a vedea clar de aproape este cauzată de obicei de un glob ocular prea scurt sau în anumite cazuri de un cristalin cu putere de refracție insuficientă. În această afecțiune, după cum se observă în imaginea centrală din **Figura 50-12**, razele paralele de lumină nu sunt deviate suficient de cristalinul relaxat pentru a fi focalizate în momentul în care ajung la nivelul retinei. Pentru a contracara această anomalie, mușchiul ciliar trebuie să se contracte astfel încât să determine creșterea puterii de convergență a cristalinului. Prin utilizarea mecanismului de acomodare, o persoană cu hipermetropie este capabilă să focalizeze pe retină obiecte aflate la distanță. Când mușchiul ciliar este utilizat numai parțial în scopul acomodării pentru vederea la distanță, rezerva de acomodare este mare, iar obiectele situate mai aproape de ochi pot fi clar focalizate până în momentul în care mușchiul ciliar atinge contracția maximă. La vârste avansate, când apare prezbitismul, la o persoană cu hipermetropie acomodarea cristalinului devine insuficientă pentru a focaliza obiectele aflate la distanță, cu atât mai puțin pentru obiectele localizate în apropiere.

Miopia. În miopie (tulburarea vederii caracterizată prin incapacitatea de a vedea clar la distanță), când mușchiul ciliar este complet relaxat, razele de lumină provenite de la obiecte situate la distanță sunt focalizate în fața retinei, după cum este ilustrat în partea inferioară a **Figurii 50-12.** Defectul este cauzat de un glob ocular prea lung, însă cauza poate fi reprezentată și de un cristalin cu o putere prea mare de refracție.

Nu există niciun mecanism prin care ochiul să poată reduce puterea cristalinului mai mult decât în situația în care mușchiul ciliar este complet relaxat. Ochiul miop nu deține niciun mecanism prin care să focalizeze clar pe retină obiectele situate la distanță. Totuși, pe măsură ce un obiect se apropie progresiv de ochi, acesta ajunge în final suficient de aproape astfel încât imaginea lui poate fi focalizată. Când obiectul se apropie și mai mult de ochi, poate fi utilizat mecanismul de acomodare pentru a menține focalizarea clară a imaginii. O persoană cu miopie are o limită bine stabilită pentru vederea clară „la distanță".

Corectarea miopiei și a hipermetropiei cu ajutorul lentilelor. În cazul în care suprafețele de refracție ale globului ocular au o putere de refracție mult prea mare, cum se întâmplă în *miopie*, aceasta poate fi corectată prin plasarea în fața ochiului a unei lentile sferice concave, care va determina divergența razelor. O astfel de corecție este ilustrată în diagrama din partea superioară a **Figurii 50-13**.

În mod contrar, în cazul unei persoane cu *hipermetropie* - deci cu cristalin cu putere de refracție scăzută - vederea anormală poate fi corectată prin creșterea puterii de refracție cu ajutorul unei lentile convexe plasată în fața ochiului. Corecția este ilustrată în diagrama din partea inferioară a **Figurii 50-13**.

Puterea lentilei concave sau convexe necesară pentru realizarea vederii clare poate fi determinată prin încercări repetate - adică este încercată inițial o lentilă cu o anumită putere, apoi o lentilă mai puternică sau mai slabă în funcție de rezultat, până când este identificată lentila care asigură cea mai bună acuitate vizuală.

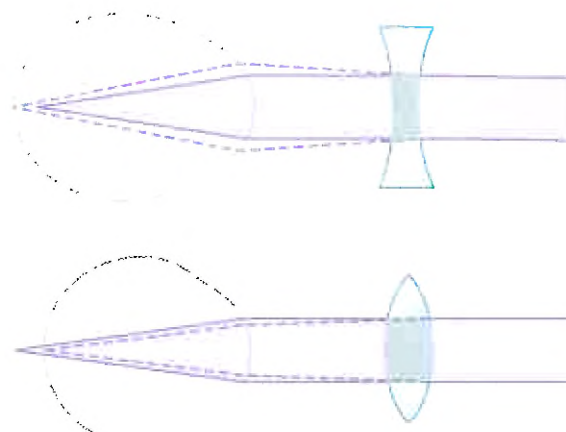


Figura 50-13. Corecția miopiei cu o lentilă concavă (*sus*) și corecția hipermetropiei cu o lentilă convexă (*jos*).

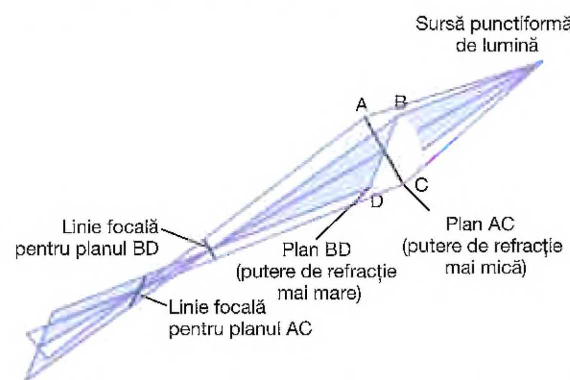


Figura 50-14. Astigmatismul, observându-se că razele de lumină sunt focalizate la o anumită distanță focală într-un plan focal (*planul AC*) și la o altă distanță focală în planul situat în unghi drept față de primul (*planul BD*).

Astigmatismul. Astigmatismul reprezintă o tulburare de refracție oculară care conduce la focalizarea imaginii dintr-un plan la o distanță diferită de distanța la care este focalizată imaginea din planul perpendicular. Cel mai frecvent, defectul este cauzat de o curbură corneană prea accentuată într-un plan al ochiului. Un exemplu de lentilă astigmatică este o lentilă cu suprafață asemănătoare cu cea a unui ou dispus lateral față de raza de lumină incidentă. Gradul de curbură al planului axului lung al oului nu este nici pe departe la fel de mare precum gradul de curbură al planului axului scurt.

Deoarece curbura unui plan al cristalinului astigmatic este mai mică decât curbura corespunzătoare celuilalt plan, razele de lumină care pătrund în regiunile periferice ale unui plan al cristalinului nu sunt deviate la fel de mult ca razele care pătrund în regiunile periferice ale celuilalt plan. Această situație este ilustrată în **Figura 50-14**, unde se observă razele de lumină provenite de la o sursă punctiformă care străbat un cristalin alungit, astigmatic. Razele din planul vertical, indicat de planul BD, sunt refractate semnificativ de cristalinul astigmatic din cauza curburii mai accentuate pe verticală decât pe orizontală. Prin contrast, razele din planul orizontal, indicat de planul AC, nu sunt deviate la fel de mult ca razele din planul vertical BD.

Este evident faptul că razele care traversează un cristalin astigmatic nu sunt focalizate toate în același punct, deoarece razele care trec printr-un plan sunt focalizate mult în fața celor care trec prin planul celălalt.

Puterea de acomodare a ochiului nu poate compensa niciodată astigmatismul, deoarece în timpul acomodării curbura cristalinului se modifică aproximativ în aceeași măsură în ambele planuri; așadar, în astigmatism, fiecare dintre cele două planuri necesită un grad diferit de acomodare. Astfel, fără ajutorul lentilelor corectoare, o persoană cu astigmatism nu vede niciodată clar.

Corectarea astigmatismului cu ajutorul unei lentile cilindrice. Ochiul cu astigmatism poate fi considerat ca având un cristalin alcătuit din două lentile cilindrice cu putere de refracție diferită, dispuse în unghi drept una față de alta. Pentru corectarea astigmatismului, procedura obișnuită constă în găsirea prin încercări repetate a unei lentile sferice care corectează focalizarea la nivelul unuia dintre cele două planuri ale cristalinului astigmatic. Ulterior este utilizată o altă lentilă cilindrică pentru corectarea erorii existente în celălalt plan. Pentru a realiza aceasta, trebuie determinate atât *axul* cât și *puterea* lentilei cilindrice.

Există mai multe metode pentru determinarea axului componentei cilindrice anormale a sistemului optic ocular. Una dintre aceste metode se bazează pe utilizarea unor bare paralele de culoare neagră de tipul celor ilustrate în **Figura 50-15**. Unele dintre aceste bare paralele sunt verticale, altele orizontale, iar altele dispuse la diverse unghiuri față de axele verticală și orizontală. Se plasează în fața ochiului astigmat diverse lentile sferice până când se identifică lentila care determină focalizarea clară a unui set de bare paralele, dar care nu corectează neclaritatea setului de bare dispus în unghi drept față de barele focalizate. Cu ajutorul principiilor fizice de optică discutate anterior, se poate demonstra că *axul* componentei cilindrice *nefocalizate* a sistemului optic este paralel cu barele neclare. După determinarea acestui ax, examinatorul încearcă progresiv lentile *cilindrice* pozitive sau negative cu putere de refracție mai mare sau mai mică, axele acestora fiind amplasate în linie cu barele neclare, până în momentul în care pacientul vede toate barele cu aceeași claritate. Când a fost realizat acest deziderat, pe

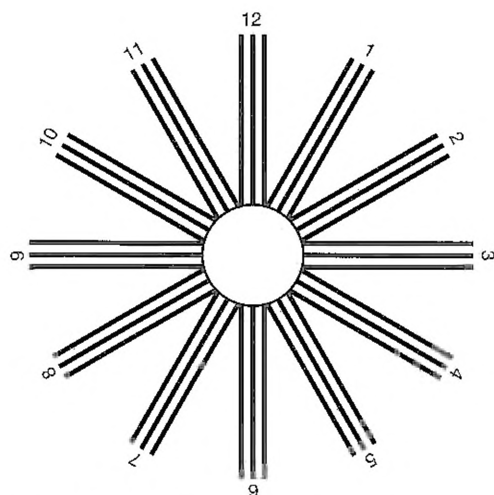


Figura 50-15. Diagramă formată din linii paralele de culoare neagră, dispuse în diferite unghiuri, utilizată pentru determinarea axului astigmatismului.

baza informațiilor furnizate de examinator, opticianul realizează o lentilă specială care combină atât corecția sferică cât și corecția cilindrică pentru axul respectiv.

Corectarea anomaliilor optice prin utilizarea lentilelor de contact. Se pot utiliza lentile de contact din sticlă sau din plastic, care se aplică pe suprafața anterioară a corneei. Aceste lentile rămân atașate la suprafața globului ocular datorită unui strat subțire de lichid lacrimal care umple spațiul dintre lentilele de contact și suprafața oculară anterioară.

O caracteristică specială a lentilelor de contact este faptul că anulează aproape complet refracția care se produce în mod normal la nivelul suprafeței anterioare a corneei. Aceasta se datorează faptului că lichidul lacrimal dintre lentilă și cornee are un indice de refracție aproape egal cu cel al corneei, astfel încât suprafața anterioară a corneei nu mai are un rol semnificativ în cadrul sistemului optic ocular. În schimb, procesul de refracție este asigurat de suprafața externă a lentilei de contact. Astfel, refracția la nivelul acestei suprafețe substituie refracția la nivelul corneei. Acest aspect este important la persoanele cu erori de refracție oculară determinate de o cornee cu formă anormală, cum este cazul indivizilor cu cornee proeminentă - afecțiune denumită *cheratocon*. În absența lentilelor de contact, corneea proeminentă determină anomalii atât de severe ale vederii, încât practic nu există ochelari care să poată corecta vederea în mod satisfăcător; însă când sunt utilizate lentile de contact, refracția la nivelul corneei este neutralizată, iar refracția normală la nivelul suprafeței externe a lentilelor de contact preia rolul principal.

Lentilele de contact au și numeroase alte avantaje, de exemplu (1) se deplasează odată cu globul ocular și oferă un câmp vizual mai larg pentru vederea clară în comparație cu ochelarii și (2) lentilele de contact au un efect redus asupra dimensiunii obiectului pe care persoana îl vede, în timp ce lentilele plasate la aproximativ 1 centimetru în fața ochilor, deși corectează focalizarea, afectează și dimensiunea imaginii.

Cataracta - regiuni opace la nivelul cristalinului. Cataracta este o anomalie oculară deosebit de frecventă care apare în special la persoanele vârstnice. În cataractă, defectul este reprezentat de o regiune (sau mai multe) opacă sau întunecată la nivelul cristalinului. În stadiul incipient de formare a cataractei, proteinele de la nivelul unor fibre ale cristalinului sunt denaturate. Ulterior, aceleași proteine coagulează și formează regiuni opace care iau locul fibrelor proteice normale transparente.

Când cataracta afectează transmiterea luminii într-o măsură atât de mare încât acuitatea vizuală scade marcat, afecțiunea poate fi corectată prin îndepărtarea chirurgicală a cristalinului. Ca urmare a acestei proceduri ochiul pierde o mare parte a puterii sale de refracție, care trebuie substituită cu lentile convexe de mare putere plasate în fața globului ocular; în locul cristalinului îndepărtat este implantat de obicei un cristalin artificial din material plastic.

ACUITATEA VIZUALĂ

În mod teoretic, când lumina de la o sursă punctiformă aflată la distanță este focalizată pe retină, ar trebui ca dimensiunea punctului de focalizare să fie infinit de mică. Totuși, deoarece sistemul de lentile al ochiului nu este niciodată perfect, un astfel de punct retinian are diametrul total de aproximativ 11 microni, chiar în cazul unui sistem optic normal cu rezoluție maximă. Punctul are cea mai mare strălucire în centru și se estompează treptat spre

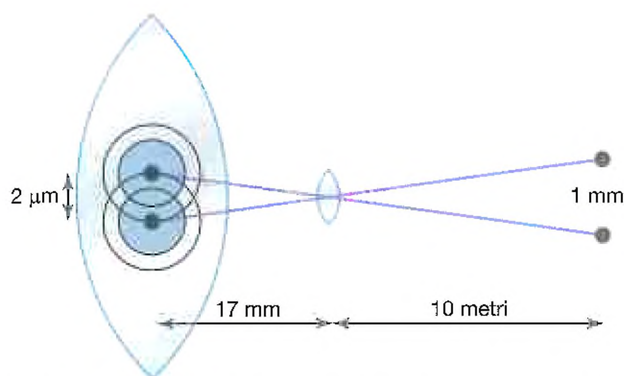


Figura 50-16. Acuitatea vizuală maximă pentru două surse luminoase punctiforme.

periferie, după cum este ilustrat prin imaginile celor două puncte din **Figura 50-16**.

Diametrul mediu al conurilor de la nivelul *foveei* retinei - regiunea centrală a retinei, unde acuitatea vizuală este maximă - este de aproximativ 1,5 microni, dimensiune ce reprezintă a șaptea parte din diametrul punctului luminos. Cu toate acestea, deoarece punctul luminos are un centru strălucitor și marginile estompate, persoana distinge în mod normal două puncte separate în cazul în care centrele acestora se află la o distanță de cel puțin 2 microni depărtare pe retină, această distanță fiind ușor mai mare decât lățimea unui con de la nivelul foveei. Această discriminare între puncte este de asemenea ilustrată în **Figura 50-16**.

Acuitatea vizuală normală a ochiului uman pentru discriminarea unor surse luminoase punctiforme este de aproximativ 25 secunde de arc. Altfel spus, când razele de la două surse luminoase punctiforme pătrund în ochi sub un unghi de cel puțin 25 secunde între ele, acestea pot fi de obicei recunoscute ca două puncte în locul unui punct unic. Aceasta înseamnă că o persoană cu acuitate vizuală normală care privește două puncte luminoase strălucitoare aflate la o distanță de 10 metri poate distinge cu dificultate punctele ca fiind separate în cazul în care între ele există o distanță de numai 1,5-2 milimetri.

Foveea are un diametru mai mic de 0,5 milimetri (mai mic de 500 microni), ceea ce înseamnă că acuitatea vizuală maximă este prezentă pe o suprafață mai mică de 2 grade a câmpului vizual. În afara suprafeței foveei, acuitatea vizuală devine progresiv mai redusă și scade de peste 10 ori pe măsură ce se avansează spre periferie. Această situație se datorează faptului că în afara foveei, spre regiunile periferice ale retinei, tot mai multe conuri și bastonașe sunt conectate la fiecare fibră a nervului optic, după cum este discutat în Capitolul 52.

Metodă clinică pentru evaluarea acuității vizuale. Diagrama pentru testarea acuității vizuale (numită optotip) este alcătuită din litere de diferite dimensiuni, fiind amplasată la 6 metri distanță de persoana testată. Dacă persoana vede cu claritate literele pe care ar trebui să le poată vedea de la 6 metri, se afirmă că are acuitate vizuală de 20/20 - adică vedere normală. În cazul în care persoana poate vedea cu claritate numai literele pe care ar trebui să le vadă bine de la 60 metri, se afirmă că are acuitatea vizuală de 20/200. Cu alte cuvinte, metoda clinică pentru exprimarea acuității vizuale constă în utilizarea unei fracții care exprimă raportul între cele două distanțe, acest raport fiind și raportul între acuitatea vizuală a persoanei investigate și acuitatea vizuală normală.

DETERMINAREA DISTANȚEI LA CARE SE AFLĂ UN OBIECT FAȚĂ DE OCHI – „PERCEPȚIA PROFUNZIMII"

O persoană percepe în mod normal distanța prin trei modalități principale: (1) dimensiunile imaginilor obiectelor cunoscute pe retină, (2) fenomenul de paralaxă dinamică și (3) fenomenul de stereoscopie. Capacitatea de a aprecia distanța este denumită *percepția profunzimii*.

Determinarea distanței pe baza dimensiunilor de pe retină a imaginilor obiectelor cunoscute. Dacă se cunoaște faptul că persoana aflată în câmpul vizual are înălțimea de 1,8 m, se poate determina cât de departe este aceasta în funcție de dimensiunea ei pe retină. În mod normal nu există o conștientizare a dimensiunii, însă creierul este deprins să calculeze automat distanțele până la obiectele privite utilizând imaginile de pe retină, atunci când dimensiunile obiectelor sunt cunoscute.

Determinarea distanței prin fenomenul de paralaxă dinamică. O altă modalitate prin care sistemul ocular determină distanța este paralaxa dinamică. Dacă o persoană privește la distanță cu ochii complet nemișcați, aceasta nu percepe fenomenul de paralaxă dinamică, însă când persoana își rotește capul într-o parte sau alta, imaginea obiectelor din apropiere se deplasează rapid pe retină, în timp ce imaginile obiectelor aflate la distanță rămân aproape complet staționare. De exemplu, prin mișcarea laterală a capului cu 2-3 centimetri când obiectul este situat la numai 2-3 centimetri în fața ochilor, imaginea se deplasează pe aproape toată suprafața retinei, în timp ce imaginea unui obiect aflat la o distanță de 60 de metri de ochi nu se deplasează perceptibil. Astfel, utilizând mecanismul de paralaxă dinamică, pot fi determinate *distanțele relative* până la diverse obiecte, inclusiv în situația în care este utilizat un singur ochi.

Determinarea distanței prin stereoscopie - vederea binoculară. O altă metodă prin care poate fi percepută paralaxa este „vederea binoculară". Deoarece între cei doi globi oculari există o distanță puțin mai mare de 5 centimetri, imaginile de la nivelul celor două retine sunt diferite între ele. De exemplu, un obiect situat la 2,5 centimetri anterior de vârful nasului formează o imagine în partea stângă a retinei ochiului stâng și în partea dreaptă a retinei ochiului drept, în timp ce un obiect mic situat la 6 metri anterior de vârful nasului formează o imagine în puncte aproape corespondente localizate în centrele celor două retine. Acest tip de paralaxă este demonstrat în **Figura 50-17**, unde este ilustrată imaginea unui punct roșu și a unui pătrat galben, ambele imagini fiind dispuse invers la nivelul celor retine datorită faptului că sunt situate la distanțe diferite în fața ochilor. Acest tip de paralaxă funcționează permanent când sunt utilizați ambii globi oculari. Când sunt utilizați ambii ochi, paralaxa binoculară (*stereoscopia*) asigură aproape în totalitate o capacitate mult mai mare de a aprecia distanțele relative *când obiectele sunt situate în apropiere*, în comparație cu situația în care se utilizează un singur ochi.

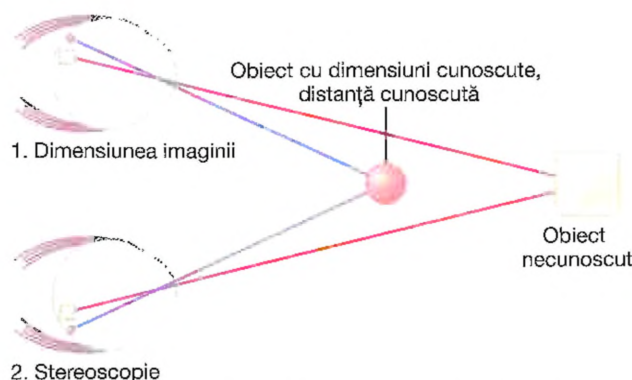


Figura 50-17. Percepția distanței (1) prin interpretarea dimensiunilor imaginii formate pe retină și (2) prin procesul de stereoscopie.

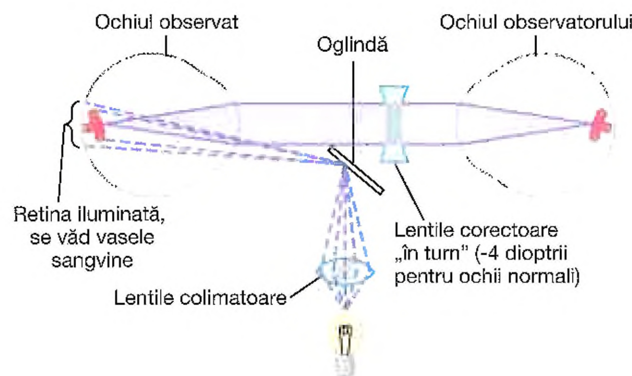


Figura 50-18. Sistemul optic al oftalmoscopului.

Stereoscopia este însă inutilă pentru percepția profunzimii în cazul distanțelor mai mari de 15-60 de metri.

Oftalmoscopul

Oftalmoscopul este un instrument cu ajutorul căruia examinatorul analizează globul ocular și care permite vederea cu claritate a retinei. Cu toate că oftalmoscopul pare a fi un instrument relativ complicat, principiile sale sunt simple. Componentele de bază sunt prezentate în **Figura 50-18** și sunt explicate în continuare.

În cazul în care un punct luminos este localizat pe retina unui *ochi emetrop*, razele de lumină de la nivelul acestuia se deplasează divergent spre sistemul optic al ochiului. După ce traversează sistemul optic, aceste raze devin paralele între ele deoarece retina este localizată la o distanță focală în spatele sistemului. Când aceste raze paralele pătrund în ochiul emetrop al unei alte persoane, ele sunt focalizate într-un punct localizat pe retina celei de-a doua persoane, deoarece și retina acesteia este situată la o distanță focală în spatele sistemului optic. Orice punct luminos de pe retina ochiului observat se proiectează într- un punct focal pe retina ochiului observatorului. Așadar, în cazul în care se procedează astfel încât retina unei persoane să emită lumină, imaginea acesteia va fi proiectată pe retina observatorului, cu condiția ca cei doi ochi fie emetropi și să se privească reciproc.

În cazul în care puterea de refracție a ochiului examinat sau ochiului examinatorului este anormală, este necesară corecția puterii de refracție pentru ca examinatorul să poată vedea o imagine clară a retinei examinate. Oftalmoscopul obișnuit are o serie de lentile foarte mici montate pe un suport rotativ, astfel încât suportul să poată fi deplasat și lentilele schimbate până în momentul în care corecția pentru refracția anormală se realizează prin selectarea lentilei potrivite. La adulții tineri normali există un reflex natural de acomodare care determină o creștere de aproximativ +2 dioptrii a puterii cristalinului fiecărui ochi. Pentru a corecta aceasta, este necesar ca lentilele oftalmoscopului să realizeze o corecție de aproximativ -4 dioptrii.

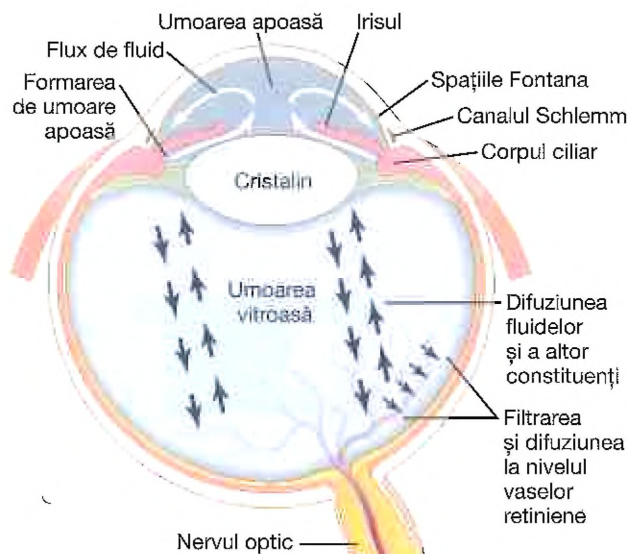


Figura 50-19. Formarea și fluxul lichidului ocular.

SISTEMUL LICHIDIAN OCULAR – LICHIDUL INTRAOCULAR

Globul ocular este plin cu *lichid intraocular*, care menține o presiune suficientă în globul ocular astfel încât acesta să rămână destins. În **Figura 50-19** se observă că acest lichid poate fi împărțit în două regiuni - *umoarea apoasă*, care se găsește în fața cristalinului, și *umoarea vitroasă*, localizată între suprafața posterioară a cristalinului și retină. Umoarea apoasă este reprezentată de lichid care curge liber, în timp ce umoarea vitroasă, denumită și *corp vitros*, este o masă gelatinoasă a cărei structură este menținută de o rețea fibrilară fină alcătuită în principal din molecule foarte alungite de proteoglicani. Atât apa cât și substanțele dizolvate pot *difuza* lent prin umoarea vitroasă, însă gradul de curgere a lichidului este foarte redus.

Procesul de formare și reabsorbție a umorii apoase se desfășoară în permanență. Echilibrul între formarea și reabsorbția umorii apoase reglează volumul total și presiunea lichidului intraocular.

FORMAREA UMORII APOASE LA NIVELUL CORPULUI CILIAR

Umoarea apoasă este formată la nivelul globului ocular cu o *viteză medie de 2-3 microlitri în fiecare minut.* Practic întreaga cantitate este secretată de *procesele ciliare* care sunt formațiuni plicaturate ce se proiectează de la *corpul ciliar* spre spațiul aflat posterior de iris, în zona în care ligamentele cristalinului și mușchiul ciliar se

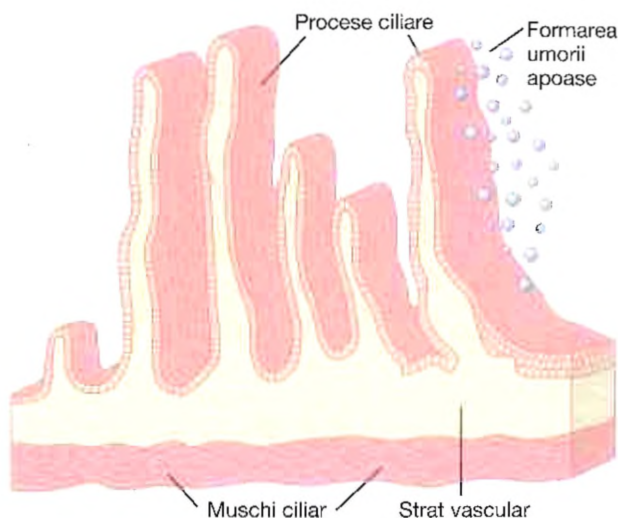


Figura 50-20. Anatomia proceselor ciliare. Umoarea apoasă este secretată la suprafața acestora.

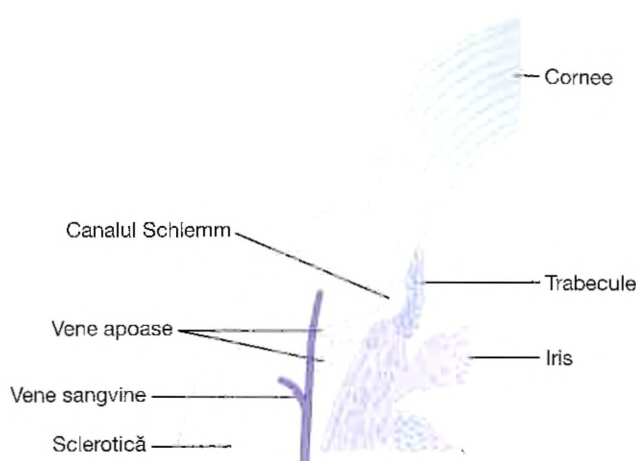


Figura 50-21. Anatomia unghiului irido-cornean, observându-se sistemul pentru scurgerea umorii apoase din globul ocular în venele conjunctivale.

atașează de globul ocular. **Figura 50-20** prezintă o secțiune transversală a acestor procese ciliare, iar relația lor cu incintele lichidiene ale ochiului poate fi observată în **Figura 50-19**. Datorită arhitecturii lor plicaturate, suprafața totală a proceselor ciliare este de aproximativ 6 cm^2 la nivelul fiecărui ochi - o arie întinsă, dacă este luată în considerare dimensiunea redusă a corpului ciliar. Suprafețele acestor procese ciliare sunt acoperite de celule epiteliale cu activitate secretorie intensă, iar imediat sub acestea se găsește o regiune foarte bine vascularizată.

Umoarea apoasă se formează aproape în întregime prin secreție activă la nivelul epiteliului proceselor ciliare. Secreția debutează cu transportul activ al ionilor de sodiu în spațiile dintre celulele epiteliale. Ionii de sodiu atrag ionii de bicarbonat și de clor pentru menținerea neutralității electrice. Ulterior toți acești ioni determină osmoza apei din capilarele sangvine subiacente spre aceleași spații intercelulare epiteliale, iar soluția care se formează este deplasată din spațiile proceselor ciliare spre camera anterioară a ochiului. În plus, mai multe elemente nutritive sunt transportate transepitelial prin transport activ sau prin difuziune facilitată; acestea sunt reprezentate de aminoacizi, acid ascorbic și glucoză.

CIRCULAȚIA INTRAOCULARĂ A UMORII APOASE

După ce se formează la nivelul proceselor ciliare, umoarea apoasă curge inițial *prin pupilă spre camera anterioară a ochiului* (**Figura 50-20**). De la acest nivel, lichidul curge *spre regiunea anterioară a cristalinului și spre unghiul dintre cornee și iris*, apoi printr-o *rețea trabeculară*, și în final pătrunde în canalul Schlemm, care drenează în venele extraoculare. În **Figura 50-21** sunt ilustrate structurile anatomice ale unghiului irido-cornean, observându-se faptul că spațiile dintre trabecule se extind de la camera anterioară până la canalul Schlemm. Canalul Schlemm este o venă cu perete subțire, dispusă circumferențial în jurul globului ocular. Membrana sa endotelială este atât de permeabilă încât chiar și molecule proteice mari, precum și particule mici de materie cu dimensiuni similare eritrocitelor, pot ajunge din camera anterioară în canalul Schlemm. Deși canalul Schlemm este un vas sangvin de tip venos, la nivelul său curge în mod normal o cantitate atât de mare de umoare apoasă, încât canalul este plin numai cu umoare apoasă nu cu sânge. Venele de calibru redus cu traiect de la canalul Schlemm către venele de calibru mai mare ale ochiului conțin de obicei numai umoare apoasă, motiv pentru care sunt denumite *vene apoase.*

PRESIUNEA INTRAOCULARĂ

Presiunea intraoculară medie este de aproximativ 15 mmHg, intervalul normal fiind cuprins între 12 și 20 mmHg.

Măsurarea presiunii intraoculare prin tonometrie. Deoarece pentru măsurarea presiunii intraoculare nu poate fi introdus un ac la nivelul globului ocular, aceasta este măsurată utilizând un „tonometru", al cărui principiu de funcționare este ilustrat în **Figura 50-22**. Anestezia corneei se realizează utilizând un anestezic local, iar placa bazală a tonometrului este plasată pe suprafața corneei. Se aplică o forță redusă asupra pistonului central de presiune, astfel încât regiunea corneei situată sub acesta este deplasată spre interior. Amplitudinea deplasării este înregistrată pe scala tonometrului, care este calibrat pentru valori ale presiunii intraoculare.

Reglarea presiunii intraoculare. Presiunea intraoculară rămâne constantă în ochiul normal, de obicei variația fiind de ±2 mmHg față de nivelul normal (care în medie este de aproximativ 15 mmHg). Valoarea acestei presiuni este determinată în principal de rezistența la fluxul umorii apoase din camera anterioară în canalul lui Schlemm. Această rezistență la flux se datorează rețelei trabeculare pe care lichidul trebuie să o parcurgă în traiectul său din unghiurile laterale ale camerei anterioare spre peretele canalului lui Schlemm. Aceste trabecule prezintă deschideri extrem mici, cu dimensiunea de numai 2-3 microni. Rata fluxului lichidian în canal crește marcat pe măsură ce presiunea crește. La o

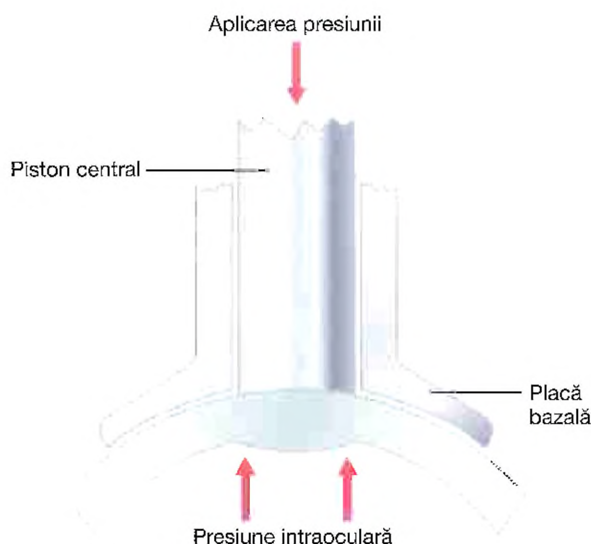


Figura 50-22. Principiul de funcționare a tonometrului.

valoare de aproximativ 15 mmHg, înregistrată într-un ochi normal, cantitatea de lichid care părăsește ochiul pe calea canalului Schlemm este în medie de 2,5 μl/min, fiind egală cu rata de formare a umorii apoase la nivelul corpului ciliar. În mod normal, presiunea rămâne la această valoare de 15 mmHg.

Mecanismul de curățare a spațiilor trabeculare și a lichidului intraocular. Atunci când în umoarea apoasă sunt prezente cantități mari de fragmente celulare, cum se întâmplă în cazul hemoragiei intraoculare sau în timpul infecțiilor intraoculare, aceste resturi celulare au tendința de a se acumula în spațiile trabeculare care fac legătura între camera anterioară și canalul Schlemm; aceste fragmente pot împiedica reabsorbția adecvată a lichidului din camera anterioară și pot induce apariția glaucomului, după cum se va explica ulterior. Totuși, pe suprafețele spațiilor trabeculare se găsesc numeroase celule fagocitare. Imediat în afara canalului Schlemm există un strat de gel interstițial care conține numeroase celule reticulo-endoteliale care au o capacitate extrem de mare de a fagocita resturi și de a le digera până la molecule mici care pot fi ulterior absorbite. Astfel, acest sistem fagocitar are rolul de a menține spațiile trabeculare curate. Suprafața irisului și alte suprafețe oculare situate posterior de iris sunt acoperite cu un epiteliu capabil să fagociteze proteine și mici particule din umoarea apoasă, contribuind astfel la menținerea unui lichid ocular clar, curat.

Glaucomul apare prin creșterea presiunii intraoculare și reprezintă o cauză principală a cecității. Glaucomul este una dintre cele mai frecvente cauze de cecitate. Este o afecțiune oculară în cadrul căreia presiunea intraoculară crește la valori patologice mari, uneori înregistrându-se creșteri acute de până la 60-70 mmHg. Presiunile mai mari de 25-30 mmHg pot determina pierderea vederii dacă persistă pentru perioade lungi de timp. Presiunile extrem de mari pot produce cecitate după câteva zile sau ore. Pe măsură ce presiunea crește, axonii nervului optic sunt comprimați la nivelul discului optic, aceasta fiind zona unde părăsesc globul ocular. Ca urmare a compresiei este întrerupt fluxul citoplasmatic axonal de la corpii celulari ai neuronilor retinei către fibrele nervului optic care ajung la creier. În consecință, este întrerupt aportul nutritiv adecvat al fibrelor, ceea ce în final conduce la atrofia fibrelor nervului optic. Este posibil ca prin compresia arterei centrale a retinei, care pătrunde în globul ocular la nivelul discului optic, să fie amplificate leziunile neuronale prin reducerea aportului nutritiv la nivelul retinei.

În majoritatea cazurilor de glaucom, presiunea anormal de ridicată este cauzată de creșterea rezistenței la fluxul lichidului prin spațiile trabeculare spre canalul Schlemm, situat la joncțiunea irido-corneană. De exemplu, în inflamația acută a ochiului, leucocitele și resturile tisulare pot obstrua aceste spații trabeculare și pot determina creșterea acută a presiunii intraoculare. În afecțiunile cronice, în special la persoanele vârstnice, se pare că factorul determinant este reprezentat de ocluzia fibroasă a spațiilor trabeculare.

Glaucomul poate fi uneori tratat prin administrarea locală a unor picături ce conțin un medicament care difuzează în globul ocular și reduce secreția sau crește absorbția umorii apoase. Când terapia medicamentoasă este ineficientă, pentru reducerea presiunii intraoculare se folosesc tehnici operatorii prin care se deschid spațiile trabeculare, sau prin care se creează canale care permit curgerea directă a lichidului din spațiul lichidian al globului ocular spre spațiul subconjunctival.

Bibliografie

Buisseret P: Influence of extraocular muscle proprioception on vision. Physiol Rev 75:323, 1995.
Candia OA, Alvarez LJ: Fluid transport phenomena in ocular epithelia. Prog Retin Eye Res 27:197, 2008.
Congdon NG, Friedman DS, Lietman T: Important causes of visual impairment in the world today. JAMA 290:2057, 2003.
De Groef L, Van Hove I, Dekeyster E, et al: MMPs in the trabecular meshwork: promising targets for future glaucoma therapies? Invest Ophthalmol Vis Sci 54:7756, 2013.
Grossniklaus HE, Nickerson JM, Edelhauser HF, et al: Anatomic alterations in aging and age-related diseases of the eye. Invest Ophthalmol Vis Sci 54(14):ORSF23, 2013.
Krag S, Andreassen TT: Mechanical properties of the human lens capsule. Prog Retin Eye Res 22:749, 2003.
Kwon YH, Fingert JH, Kuehn MH, Alward WL: Primary open-angle glaucoma. N Engl J Med 360:1113, 2009.
Lichtinger A, Rootman DS: Intraocular lenses for presbyopia correction: past, present, and future. Curr Opin Ophthalmol 23:40, 2012.
Mathias RT, Rae JL, Baldo GJ: Physiological properties of the normal lens. Physiol Rev 77:21, 1997.
Petrash JM: Aging and age-related diseases of the ocular lens and vitreous body. Invest Ophthalmol Vis Sci 54:ORSF54, 2013.
Quigley HA: Glaucoma. Lancet 377:1367, 2011.
Vazirani J, Basu S: Keratoconus: current perspectives. Clin Ophthalmol 7:2019, 2013.
Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA: The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. JAMA 311:1901, 2014.

Analizatorul vizual: II. Funcția de receptor și funcția neurală a retinei

Retina este componenta globului ocular sensibilă la lumină la nivelul căreia se află (1) *celule cu con*, responsabile pentru vederea cromatică și (2) *celule cu bastonaș*, responsabile în principal pentru vederea alb-negru și pentru vederea în întuneric. Când sunt stimulate celulele cu bastonaș sau cele cu con, impulsurile sunt transmise inițial prin straturile succesive de neuroni de la nivelul retinei și ulterior prin fibrele nervului optic spre cortexul cerebral. Scopul acestui capitol este de a explica mecanismele prin care celulele cu bastonaș și celulele cu con detectează lumina și culorile și transformă imaginea vizuală în impulsuri transmise prin nervul optic.

ANATOMIA ȘI FUNCȚIILE ELEMENTELOR STRUCTURALE ALE RETINEI

Straturile retinei. În **Figura 51-1** sunt ilustrate componentele funcționale ale retinei dispuse în straturi, care dinspre exterior spre interior sunt următoarele: (1) stratul celulelor epiteliale pigmentare, (2) stratul de celule cu bastonaș și cu con, care se proiectează spre stratul pigmentar, (3) stratul nuclear extern, care conține corpii celulari ai celulelor cu bastonaș și cu con, (4) stratul plexiform extern, (5) stratul nuclear intern, (6) stratul plexiform intern, (7) stratul celulelor ganglionare, (8) stratul fibrelor nervului optic și (9) membrana limitantă internă.

După ce lumina străbate sistemul optic ocular și corpul vitros, *ajunge la retină venind dinspre interior spre exterior* (a se vedea **Figura 51-1**); altfel spus, inițial străbate stratul celulelor ganglionare și ulterior straturile plexiforme și nucleare, înainte de a ajunge în final la stratul celulelor cu bastonaș și cu con localizat la marginea externă a retinei. Toate aceste straturi au o grosime de câteva sute de microni; acuitatea vizuală scade ca urmare a trecerii luminii prin acest țesut neomogen. Totuși, la nivelul *foveei centrale a retinei*, după cum va fi discutat în continuare, straturile interne sunt deplasate lateral pentru a diminua această scădere a acuității vizuale.

Foveea centrală și importanța acesteia pentru vederea clară. *Foveea* este o arie de mici dimensiuni localizată în centrul retinei, ilustrată în **Figura 51-2**, care ocupă o suprafață totală puțin mai mare de 1 mm^2; este specializată pentru vederea clară și detaliată. *Foveea centrală*, având un diametru de numai 0,3 milimetri, este alcătuită aproape în întregime din celule cu con; aceste celule cu con au o structură specială care ajută la detectarea detaliilor imaginilor. Altfel spus, celulele cu con de la nivelul foveei au corpul celular deosebit de alungit și subțire, spre deosebire de celulele cu con mult mai groase, localizate spre periferia retinei. De asemenea, în regiunea foveei, vasele sangvine, celulele ganglionare, stratul nuclear intern și straturile plexiforme sunt deplasate lateral și nu sunt dispuse în dreptul celulelor cu con, ceea ce permite luminii să ajungă liber la celulele cu con, fără a traversa celelalte straturi.

Celulele cu bastonaș și celulele cu con. **Figura 51-3** prezintă o diagramă a componentelor esențiale ale unui fotoreceptor (fie acesta bastonaș sau con). După cum se observă în **Figura 51-4**, segmentul extern al celulei cu con are formă conică. În general, celulele cu bastonaș sunt mai înguste și mai lungi decât celulele cu con, însă nu întotdeauna. În regiunile periferice ale retinei, celulele cu bastonaș au diametrul de 2-5 microni, pe când celulele cu con au diametrul de 5-8 microni; în zona centrală a retinei, la nivelul foveei, nu există celule cu bastonaș, iar celulele cu con de la acest nivel sunt subțiri și au diametrul de numai 1,5 microni.

În **Figura 51-3** sunt prezentate segmentele funcționale majore ale celulelor cu bastonaș și ale celor cu con: (1) *segmentul extern*, (2) *segmentul intern*, (3) *nucleul* sau corpul celular și (4) *terminația sinaptică*. Substanța chimică fotosensibilă se găsește în segmentul extern. În cazul celulelor cu bastonaș, aceasta este *rodopsina*; în cazul celulelor cu con, aceasta este una dintre cele trei substanțe fotosensibile, reunite sub denumirea de *pigmenți fotosensibili* și care funcționează aproape identic cu rodopsina, cu excepția diferențelor în ceea ce privește sensibilitatea spectrală.

Se observă numărul mare de *discuri* de la nivelul *segmentelor externe* ale celulelor cu bastonaș și cu con ilustrate în **Figurile 51-3** și **51-4**. Fiecare disc reprezintă de fapt un pliu al membranei celulare. În fiecare celulă cu bastonaș sau cu con există până la 1000 de discuri.

Atât rodopsina cât și pigmenții sunt proteine conjugate. Acestea sunt încorporate în membrana discurilor sub formă de proteine transmembranare. Concentrațiile acestor pigmenți fotosensibili la nivelul discurilor sunt atât de mari, încât numai pigmenții vizuali reprezintă aproximativ 40% din întreaga masă a segmentului extern.

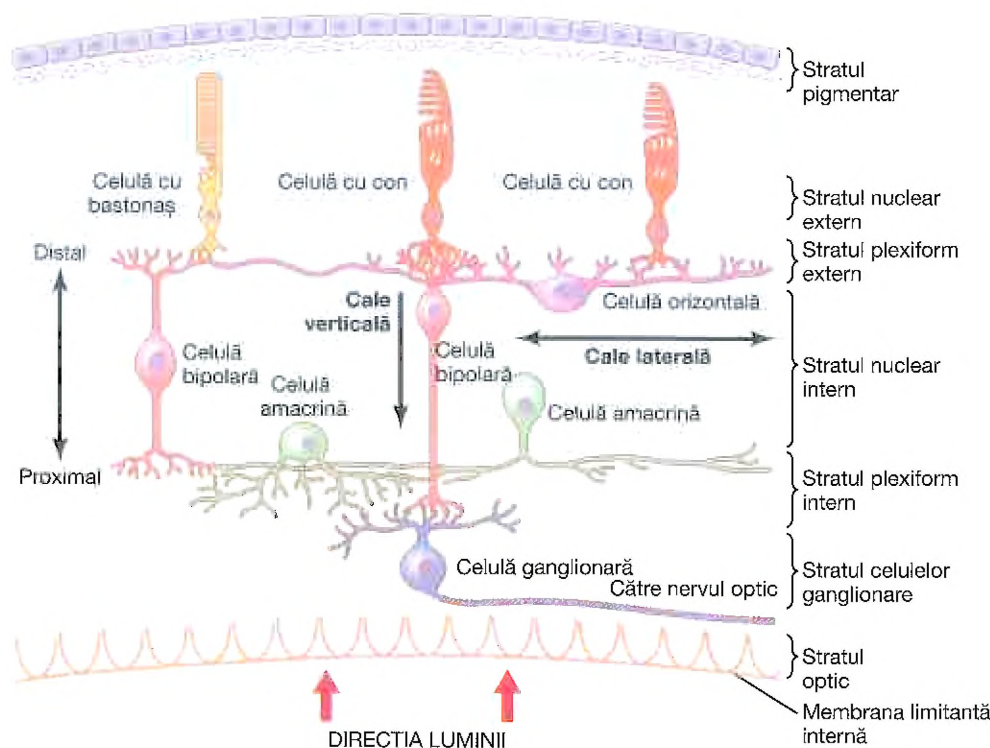


Figura 51-1. Straturile retinei.



Figura 51-2. Fotomicrografie a maculei și a foveei. Se observă că straturile interne ale retinei sunt deplasate lateral pentru a reduce interferența cu transmiterea luminii. *(După Fawcett DW: Bloom and Fawcett: A Textbook of Histology, 11th ed. Philadelphia. WB Saunders, 1986; prin amabilitatea H. Mizoguchi.)*

Segmentul intern al celulei cu bastonaș sau cu con conține citoplasma și organitele celulare obișnuite. Dintre organite, mitocondriile au o importanță deosebită; după cum va fi explicat ulterior, acestea joacă un rol important în asigurarea energiei necesare pentru funcționarea fotoreceptorilor.

Terminația sinaptică este regiunea celulei cu bastonaș sau cu con care vine în contact cu neuronii următori - *celulele orizontale* și *bipolare* - care reprezintă segmentele următoare ale lanțului vizual.

Stratul pigmentar al retinei. Pigmentul negru, *melanina*, de la nivelul stratului pigmentar, împiedică reflexia luminii în globul ocular; această proprietate este extrem de importantă pentru vederea clară. Melanina îndeplinește aceeași funcție la nivelul ochiului ca și culoarea neagră din interiorul unui aparat de fotografiat. În absența melaninei, razele de lumină ar fi reflectate în toate direcțiile în globul ocular și ar determina iluminarea difuză a retinei, urmată de pierderea contrastului normal între punctele luminoase și întunecate necesar pentru formarea imaginilor clare.

Importanța melaninei din stratul pigmentar este ilustrată de absența ei la persoanele cu *albinism*, care au deficit ereditar de melanină la nivelul tuturor regiunilor corpului. Când o persoană cu albinism intră într-o cameră foarte bine iluminată, lumina care ajunge la nivelul retinei este reflectată în toate direcțiile în interiorul globului ocular de suprafețele retiniene nepigmentate și de sclerotica subiacentă, astfel încât un punct luminos unic, care în mod normal ar stimula numai câteva celule cu bastonaș sau cu con, este reflectat în toate direcțiile și stimulează astfel numeroși receptori. Din

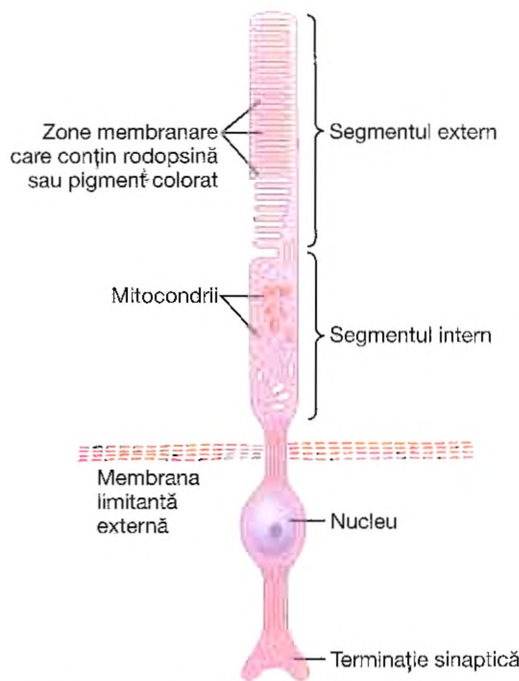


Figura 51-3. Prezentare schematică a componentelor funcționale ale celulei cu bastonaș și celulei cu con.

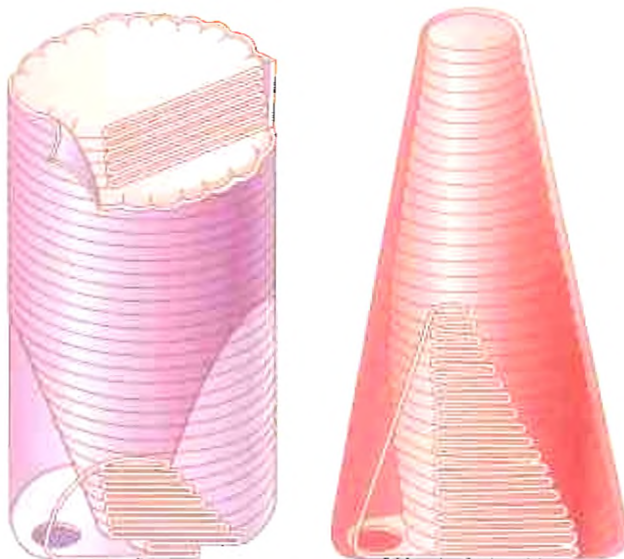


Figura 51-4. Structurile membranoase ale segmentelor externe ale unei celule cu bastonaș (*stânga*) și ale unei celule cu con (*dreapta*). *(Prin amabilitatea Dr. Richard Young.)*

acest motiv, acuitatea vizuală a persoanelor cu albinism, chiar în prezența celei mai bune corecții optice, rareori depășește 20/100 sau 20/200, spre deosebire de valoarea normală de 20/20.

Stratul pigmentar are și rolul de a stoca mari cantități de *vitamină A*. Aceasta este transportată bidirecțional prin membranele celulare ale segmentelor externe ale celulelor cu bastonaș și cu con, care conțin de asemenea pigmenți vizuali. Se va vedea ulterior că vitamina A este un precursor important al substanțelor chimice fotosensibile din celulele cu bastonaș și cu con.

Vascularizația retinei - artera centrală a retinei și coroida. Sângele cu elemente nutritive pentru straturile interne ale retinei provine din artera centrală a retinei, care pătrunde în globul ocular prin centrul nervului optic și ulterior se ramifică *pentru a asigura vascularizația întregii suprafețe interne a retinei*. Astfel, straturile interne ale retinei au propria lor vascularizație, independent de celelalte structuri oculare.

Stratul cel mai extern al retinei este însă aderent la *coroidă*, aceasta din urmă fiind de asemenea un țesut foarte bine vascularizat localizat între retină și sclerotică. Din punct de vedere nutrițional, straturile externe ale retinei, în special segmentele externe ale celulelor cu bastonaș și cu con, sunt dependente de difuziunea elementelor nutritive de la nivelul vaselor sangvine ale coroidei, în special de difuziunea oxigenului.

Dezlipirea de retină. Retina neurală *se poate desprinde uneori de epiteliul pigmentar*. În unele cazuri, cauza acestei detașări este reprezentată de leziunea globului ocular care permite lichidului sau sângelui să se acumuleze între retina neurală și epiteliul pigmentar. Dezlipirea este cauzată uneori de contracția unor fibrile fine de colagen din corpul vitros, care tracționează suprafața retinei spre interiorul globului ocular.

Atât datorită difuziunii elementelor nutritive prin spațiul creat cât și datorită aportului sangvin independent al retinei neurale, realizat prin artera centrală a retinei, retina dezlipită rezistă la degenerare timp de mai multe zile și poate redeveni funcțională prin intervenție chirurgicală corectoare, care restabilește poziția normală a retinei față de epiteliul pigmentar. Dacă repoziționarea nu se realizează rapid, consecința este distrugerea retinei, care va deveni nefuncțională chiar dacă se realizează corectarea chirurgicală a defectului.

FOTOCHIMIA VEDERII

Atât celulele cu bastonaș cât și cele cu con conțin substanțe chimice care se descompun în prezența luminii și care, în cursul acestui proces, stimulează fibrele nervoase ce părăsesc globul ocular. Substanța chimică fotosensibilă din *celulele cu bastonaș* este denumită *rodopsină*; substanțele chimice din *celulele cu con*, denumite *pigmenții conurilor* sau *pigmenții vederii cromatice*, au compoziție ușor diferită de cea a rodopsinei.

În această secțiune este discutată în principal fotochimia rodopsinei, însă aceleași principii pot fi aplicate și pigmenților celulelor cu con.

CICLUL VIZUAL RETINIAN AL RODOPSINEI ȘI EXCITAȚIA CELULELOR CU BASTONAȘ

Rodopsina și descompunerea acesteia sub acțiunea energiei luminoase. Segmentul extern al celulei cu bastonaș, care se proiectează în stratul pigmentar al retinei, conține un pigment fotosensibil numit *rodopsină*, sau *purpură vizuală*, în concentrație de aproximativ 40%. Această substanță reprezintă combinația proteinei *scotopsină* cu

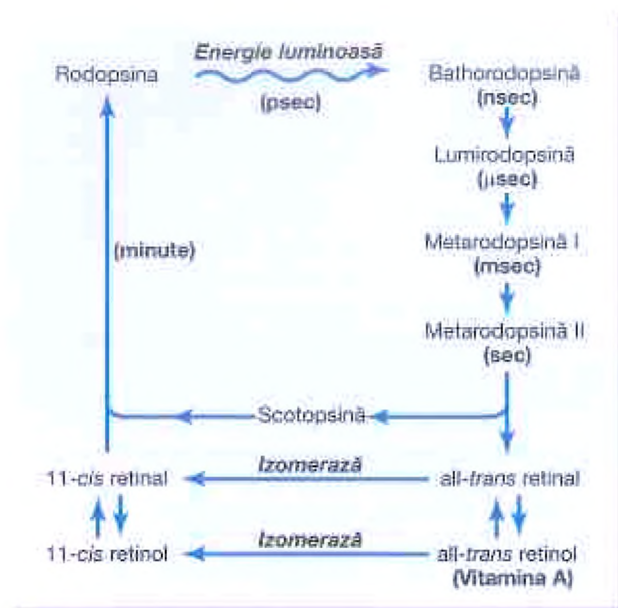


Figura 51-5. Ciclul rodopsină-retinal de la nivelul celulei cu bastonaș, observându-se descompunerea rodopsinei în timpul expunerii la lumină și resinteza ulterioară lentă a acesteia prin reacții chimice.

pigmentul carotenoid *retinal* (sau „retinen"), denumit 11-*cis* retinal. Forma *cis* a retinalului este importantă deoarece numai aceasta se poate lega de scotopsină pentru a forma rodopsina.

Descompunerea rodopsinei se produce într-o fracțiune de secundă atunci când aceasta absoarbe energie luminoasă, situație ilustrată în partea superioară a **Figurii 51-5**. Cauza este reprezentată de fotoactivarea electronilor retinalului din alcătuirea rodopsinei, fenomen care conduce la modificarea instantanee a formei *cis* a retinalului în forma all-*trans*, care are aceeași structură chimică ca și forma *cis*, însă o altă structură fizică - molecula este dreaptă și nu angulată. Deoarece orientarea tridimensională a situsurilor reactive ale retinalului all-*trans* nu mai este complementară cu orientarea situsurilor reactive ale proteinei *scotopsină*, all-*trans* retinalul începe să se separe de scotopsină. Produsul rezultat este *bathorodopsina*, care reprezintă o combinație parțial scindată de all-*trans* retinal și scotopsină. Bathorodopsina este extrem de instabilă și se degradează după câteva nanosecunde, cu generarea de *lumirodopsină*. Aceasta se degradează în microsecunde la *metarodopsină I*, apoi după aproximativ 1 milisecundă la *metarodopsină II*, iar ulterior, mult mai lent (în secunde), se ajunge la scindarea completă cu eliberarea produșilor finali scotopsină și all-*trans* retinal.

Metarodopsina II, denumită și *rodopsină activată*, este cea care induce modificări electrice la nivelul celulelor cu bastonaș, iar bastonașele transmit ulterior imaginea vizuală spre sistemul nervos central sub forma unui potențial de acțiune prin nervul optic, după cum va fi discutat ulterior.

Resinteza rodopsinei. Prima etapă în resinteza rodopsinei, după cum se observă în **Figura 51-5**, constă în reconvertirea întregii cantități de all-*trans* retinal în 11-*cis* retinal. Procesul necesită energie metabolică și este catalizat de enzima *retinal izomerază*. Când se formează 11-*cis* retinalul, acesta se recombină automat cu scotopsina pentru a resintetiza rodopsină, care rămâne stabilă până când descompunerea ei este declanșată din nou de absorbția energiei luminoase.

Rolul vitaminei A în formarea rodopsinei. În **Figura 51-5** se observă că există o a doua cale chimică prin care all-*trans* retinalul poate fi transformat în 11-*cis* retinal. Aceasta este reprezentată de conversia inițială a all-*trans* retinalului în all-*trans* retinol, o formă a vitaminei A. All-*trans* retinolul este transformat ulterior în 11-*cis* retinol sub acțiunea enzimei izomerază. În final, 11-*cis* retinolul este transformat în 11-*cis* retinal, care se combină cu scotopsina pentru a forma o moleculă nouă de rodopsină.

Vitamina A este prezentă atât în citoplasma celulelor cu bastonaș cât și în stratul pigmentar al retinei. Ca urmare, vitamina A este întotdeauna disponibilă pentru formarea unor molecule noi de retinal atunci când este necesar. Invers, când la nivelul retinei există un exces de retinal, acesta este reconvertit în vitamina A, fiind astfel redusă cantitatea de pigment fotosensibil retinian. Se va vedea ulterior că această conversie reciprocă între retinal și vitamina A este în mod special importantă pentru adaptarea pe termen lung a retinei la intensități variabile ale radiației luminoase.

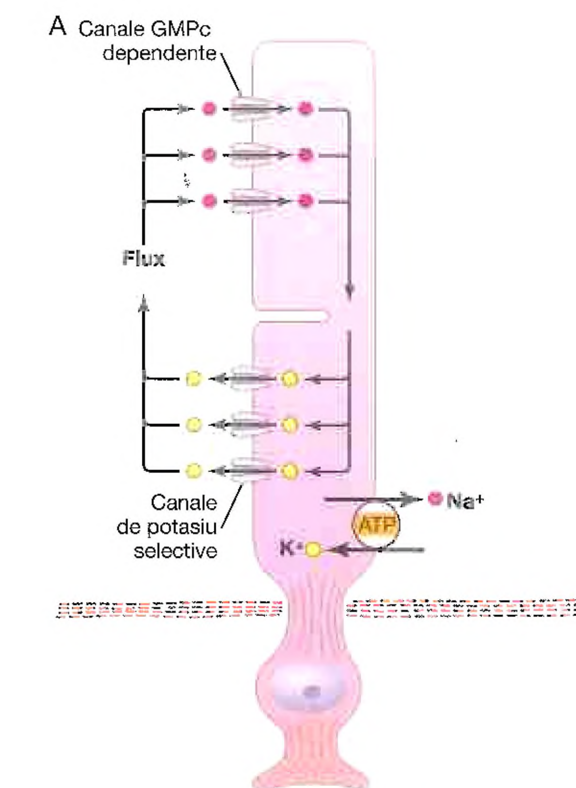
Cecitatea nocturnă. Cecitatea nocturnă apare la orice persoană cu deficit sever de vitamină A, deoarece în lipsa vitaminei A se formează cantități foarte reduse de retinal și rodopsină. Această afecțiune este denumită *cecitate nocturnă*, deoarece cantitatea de lumină disponibilă noaptea este prea mică pentru a permite vederea clară la persoanele cu deficit de vitamină A.

Cecitatea nocturnă apare după mai multe luni de alimentație deficitară în vitamină A, deoarece în mod normal cantități mari de vitamină A sunt stocate la nivel hepatic și astfel sunt disponibile pentru funcționarea aparatului vizual. După instalarea cecității nocturne, aceasta poate fi reversibilă uneori în mai puțin de o oră prin injectarea intravenoasă de vitamină A.

Stimularea celulelor cu bastonaș prin activarea rodopsinei de către lumină

Potențialul de receptor al celulei cu bastonaș este hiperpolarizant, nu depolarizant. Când celula cu bastonaș este expusă la lumină, potențialul de receptor rezultat este diferit de potențialele de receptor ale aproape tuturor celorlalți receptori senzoriali. Altfel spus, stimularea celulei cu bastonaș determină *creșterea negativității* potențialului membranar intern, fenomen echivalent cu o stare de *hiperpolarizare*. Situația este total opusă scăderii negativității („depolarizării") întâlnită la aproape toți ceilalți receptori.

Care este însă modalitatea prin care activarea rodopsinei conduce la hiperpolarizare? Răspuns: *atunci când rodopsina se descompune, conductanța membranei celulei cu bastonaș pentru ionii de sodiu scade la nivelul segmentului extern*. Se realizează astfel hiperpolarizarea întregii membrane a celulei cu bastonaș prin mecanismul următor.



B Întuneric Lumină

Na+ Na+

Concentrația GMPc mare, canale deschise

Conc. GMPc scăzută, canale închise

Figura 51-6. A, Ionii de sodiu pătrund în fotoreceptor (de exemplu, celula cu bastonaș) prin canalele GMPc dependente. Ionii de potasiu părăsesc celula prin canalele de potasiu fără bariere. Pompa de sodiu-potasiu menține un nivel constant al ionilor de sodiu și potasiu în interiorul celulei. **B,** În condiții de întuneric, nivelul GMPc este ridicat, iar canalele de sodiu sunt deschise. La lumină, nivelul GMPc scade, iar canalele de sodiu se închid, determinând hiperpolarizarea celulei.

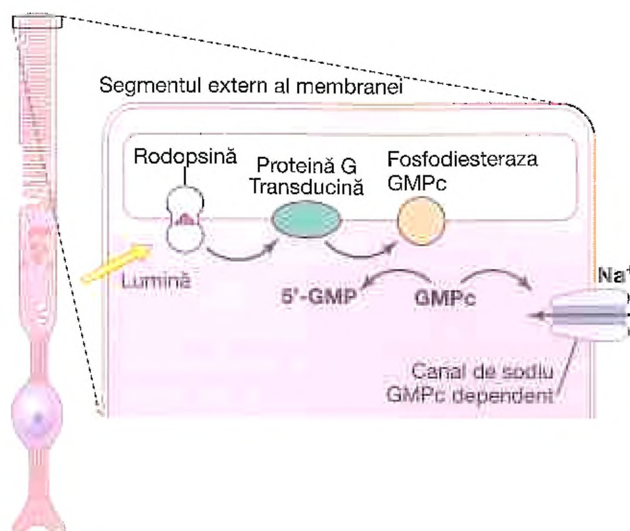


Figura 51-7. Transducția semnalului luminos la nivelul segmentului extern al membranei fotoreceptorului (celula cu bastonaș sau cu con). Când lumina ajunge la fotoreceptor (de exemplu, la o celulă cu bastonaș), retinalul din componența rodopsinei, care absoarbe lumina, este activat. Acesta stimulează transducina, o proteină G, care la rândul său activează fosfodiesteraza GMPc. Această enzimă catalizează transformarea GMPc în 5'-GMP. Scăderea nivelului GMPc determină apoi închiderea canalelor de sodiu, ceea ce conduce la hiperpolarizarea fotoreceptorului.

În **Figura 51-6** este ilustrată deplasarea ionilor de sodiu și de potasiu printr-un circuit electric complet format între segmentele intern și extern ale bastonașului. Segmentul intern pompează continuu ioni de sodiu în afara bastonașului, iar ionii de potasiu sunt pompați în interiorul celulei. Ionii de potasiu difuzează în afara celulei prin canale de potasiu fără bariere care se găsesc numai la nivelul segmentului intern al celulei cu bastonaș. Ca și în cazul altor celule, pompa de sodiu-potasiu dă naștere unui unui potențial negativ în interiorul întregii celule. Segmentul extern al celulei cu bastonaș, în zona unde sunt localizate discurile cu fotoreceptori, este complet diferit; la acest nivel membrana celulei cu bastonaș, *când nu este stimulată de lumină*, este foarte permeabilă pentru ionii de sodiu, care pătrund prin intermediul canalelor guanozin monofosfat ciclic (GMPc) dependente. La întuneric, nivelul GMPc este crescut, și ca urmare, ionii de sodiu încărcați pozitiv difuzează continuu înapoi în interiorul bastonașului și astfel neutralizează o mare parte a negativității interne a întregii celule. Astfel, *în condiții normale, la întuneric, când bastonașul nu este stimulat, la interiorul membranei electronegativitatea este redusă*, având valoarea de numai -40 milivolți și nu valoarea obișnuită între -70 și -80 milivolți prezentă la nivelul majorității receptorilor senzoriali.

Ulterior, când rodopsina din segmentul extern al celulei cu bastonaș este expusă la lumină, începe să se descompună. Canalele de sodiu GMPc dependente se închid, iar conductanța segmentului extern pentru ionii de sodiu scade, proces care se desfășoară în trei etape (**Figura 51-7**): (1) lumina este absorbită de rodopsină, ceea ce determină fotoactivarea electronilor din retinal, după cum a fost descris anterior; (2) rodopsina activată stimulează o proteină G denumită transducină, care la rândul său activează GMPc-fosfodiesteraza, o enzimă ce catalizează transformarea GMPc în 5'-GMPc; și (3) scăderea nivelului GMPc conduce la închiderea canalelor de sodiu GMPc dependente, reducând astfel influxul ionilor de sodiu. Ionii de sodiu continuă să fie pompați la exterior prin membrana segmentului intern. Astfel, numărul ionilor de sodiu care părăsesc celula cu bastonaș este mai mare decât numărul celor care pătrund înapoi în celulă. Deoarece aceștia sunt ioni pozitivi, reducerea concentrației lor în celula cu bastonaș determină creșterea negativității la interiorul membranei celulare, și cu cât cantitatea de radiație luminoasă care ajunge la celula cu bastonaș este mai mare, cu atât mai mult crește electronegativitatea - deci cu atât mai mare este gradul de

hiperpolarizare. La intensitatea luminoasă maximă, potențialul de membrană se apropie de -70 sau -80 milivolți, această valoare fiind foarte apropiată de potențialul de echilibru transmembranar pentru ionii de potasiu.

Durata potențialului de receptor și relația logaritmică dintre potențialul de receptor și intensitatea luminoasă. Când o rază de lumină ajunge la retină, hiperpolarizarea tranzitorie care se produce la nivelul celulelor cu bastonaș - adică *potențialul de receptor* generat - atinge valoarea maximă după aproximativ 0,3 secunde și durează mai mult de o secundă. În celula cu con, modificarea se realizează de patru ori mai rapid decât în celula cu bastonaș. O imagine proiectată pe celulele cu bastonaș ale retinei pentru numai o milionime de secundă poate crea uneori senzația că imaginea este percepută pentru mai mult de o secundă.

În mod caracteristic, potențialul de receptor este proporțional cu logaritmul intensității luminoase. Acest mod de funcționare este deosebit de important, deoarece permite ochiului să diferențieze intensitățile luminoase într-un interval de mii de ori mai larg decât ar fi posibil în absența acestei proprietăți.

Mecanismul prin care descompunerea rodopsinei determină reducerea conductanței membranare pentru ionii de sodiu – „cascada" excitației. În condiții optime, un singur foton, cea mai mică unitate cantitativă de energie luminoasă poate induce la nivelul unei celule cu bastonaș un potențial de receptor de aproximativ 1 milivolt. Un număr de numai 30 fotoni va produce o saturație de 50% a bastonașului. O cantitate atât de mică de lumină determină o stimulare atât de puternică deoarece fotoreceptorii activează o cascadă chimică extrem de sensibilă, care amplifică efectele stimulatoare de aproximativ 1 milion de ori, după cum urmează:

1. *Fotonul activează un electron* în regiunea 11-*cis* retinal a rodopsinei; accasta conduce la formarea *metarodopsinei II*, care este forma activă a rodopsinei, după cum a fost discutat și ilustrat în **Figura 51-5**.
2. *Rodopsina activată* funcționează asemeni unei enzime pentru a activa numeroase molecule de *transducină*, o proteină prezentă în formă inactivă în membranele discurilor și în membrana celulară a bastonașului.
3. *Transducina* activează mult mai multe molecule de *fosfodiesterază*.
4. *Fosfodiesterază activată* este o enzimă care hidrolizează imediat numeroase molecule de GMPc pe care le degradează. Înainte de a fi degradat, GMPc era legat de proteinele-canal de sodiu din membrana segmentului extern al celulei cu bastonaș astfel încât canalele erau menținute în stare deschisă. În prezența luminii, fosfodiesteraza hidrolizează GMPc, ceea ce permite închiderea canalelor de sodiu. Pentru fiecare moleculă de rodopsină activată se închid câteva sute de canale. Deoarece fluxul ionilor de sodiu prin fiecare dintre aceste canale era extrem de rapid, influxul a mai mult de 1 milion de ioni de sodiu este blocat de închiderea fiecărui canal. Reducerea influxului ionilor de sodiu este responsabilă de stimularea celulei cu bastonaș, după cum a fost discutat anterior.
5. În aproximativ o secundă, o altă enzimă - *rodopsin kinaza* - întotdeauna prezentă în bastonaș, inactivează rodopsina activată (metarodopsina II) și astfel întreaga cascadă de reacții revine la starea normală, cu deschiderea canalelor de sodiu.

La nivelul celulelor cu bastonaș s-a dezvoltat o cascadă chimică importantă care amplifică efectul unui singur foton, astfel încât acesta influențează deplasarea a milioane de ioni de sodiu. Aceasta explică sensibilitatea extremă la întuneric a celulelor cu bastonaș.

Celulele cu con sunt de aproximativ 30-300 de ori mai puțin sensibile comparativ cu celulele cu bastonaș, dar cu toate acestea vederea cromatică este posibilă indiferent de intensitatea luminoasă cu excepția luminii obscure, întunecate (aproape de nivelul întunericului complet).

Fotochimia vederii cromatice la nivelul celulelor cu con

S-a subliniat anterior faptul că substanțele fotosensibile din celulele cu con au o structură chimică aproape identică cu cea a rodopsinei din celulele cu bastonaș. Unica diferență este faptul că proteinele, sau opsinele - denumite *fotopsine* în cazul celulelor cu con - sunt ușor diferite de scotopsina din celulele cu bastonaș. Componenta *retinal* a tuturor pigmenților vizuali este identică în celulele cu con și în cele cu bastonaș. Pigmenții sensibili la culoare de la nivelul conurilor reprezintă astfel combinații între retinal și fotopsine.

Numai unul dintre cele trei tipuri de pigmenți colorați este prezent în fiecare celulă cu con, ceea ce înseamnă că

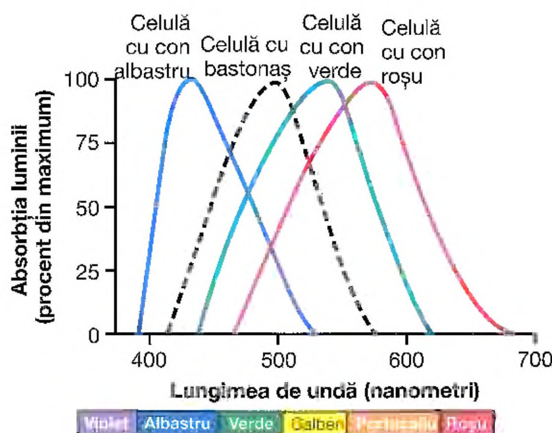


Figura 51-8. Absorbția luminii de către pigmenții fotosensibili ai celulelor cu bastonaș și de către pigmenții fotosensibili ai celor trei tipuri de celule cu con de la nivelul retinei umane. *(Desenat după Marks WB, Dobelle WH, MacNichol EF Jr: Visual pigments of single primate cones. Science 143:1181, 1964, and by Brown PK, Wald G: Visual pigments in single rods and cones of the human retina: direct measurements reveal mechanisms of human night and color vision Science 144:45, 1964.)*

există o sensibilitate selectivă a conurilor la diferite culori: albastru, verde sau roșu. Acești pigmenți colorați sunt denumiți *pigment sensibil la albastru, pigment sensibil la verde, pigment sensibil la roșu.* Caracteristicile de absorbție ale pigmenților din cele trei tipuri de conuri arată că absorbția maximă se produce la lumină cu lungimea de undă de 445, 535 și respectiv 570 nanometri. Acestea sunt și lungimile de undă la care sensibilitatea la lumină a fiecărui tip de con este maximă, ceea ce explică modul în care retina diferențiază culorile. Curbele aproximative de absorbție a luminii pentru acești trei pigmenți sunt ilustrate în **Figura 51-8**. Este redată și curba de absorbție pentru rodopsina din celulele cu bastonaș, a cărei valoare este maximă la lumina cu lungimea de undă de 505 nanometri.

REGLAREA AUTOMATĂ A SENSIBILITĂȚII RETINEI – ADAPTAREA LA LUMINĂ ȘI LA ÎNTUNERIC

În cazul unei persoane care a stat în lumină puternică mai multe ore, o mare parte din substanțele fotosensibile atât din celulele cu con cât și din celulele cu bastonaș vor fi degradate la retinal și opsine. Mai mult, o mare parte a retinalului din celulele cu con și din celulele cu bastonaș va fi transformată în vitamina A. Din cauza acestor două efecte, concentrațiile substanțelor fotosensibile rămase în celulele cu bastonaș și cu con sunt considerabil scăzute, iar sensibilitatea ochiului la lumină este redusă în consecință. Această situație este denumită *adaptare la lumină.*

În mod contrar, în cazul unei persoane care rămâne la întuneric o perioadă îndelungată, retinalul și opsinele din celulele cu bastonaș și cu con sunt retransformate în pigmenți fotosensibili. Mai mult, vitamina A este reconvertită în retinal, care contribuie la sinteza unor cantități crescute de pigmenți fotosensibili, limita finală fiind determinată de cantitatea de opsine din celulele cu bastonaș și cu con disponibile pentru a se combina cu retinalul. Această situație este denumită *adaptare la întuneric.*

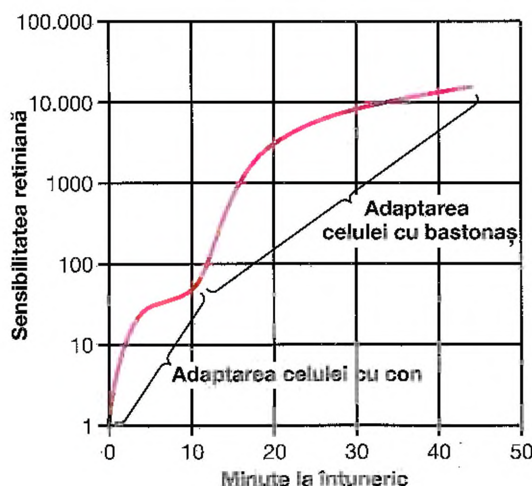


Figura 51-9. Adaptarea la întuneric. Se observă relația între adaptarea celulelor cu con și adaptarea celulelor cu bastonaș.

În **Figura 51-9** este ilustrată evoluția adaptării la întuneric la o persoană expusă la întuneric total după ce a fost expusă câteva ore la lumină strălucitoare. Se observă că inițial, imediat după expunerea la întuneric, sensibilitatea retinei este foarte redusă, însă după un minut sensibilitatea a crescut deja de 10 ori - sau altfel spus, retina poate răspunde la o lumină cu o intensitate de 10 ori mai mică decât anterior. După 20 de minute sensibilitatea a crescut de aproximativ 6000 de ori, iar după 40 de minute de aproximativ 25.000 de ori.

Curba obținută (**Figura 51-9**) este denumită *curba adaptării la întuneric.* Se remarcă faptul că această curbă prezintă o incizură. Porțiunea inițială a curbei este determinată de adaptarea celulelor cu con, deoarece toate evenimentele chimice ale procesului vizual, inclusiv adaptarea, se produc de aproximativ patru ori mai rapid în celulele cu con comparativ cu celulele cu bastonaș. Celulele cu con nu prezintă însă nici pe departe același grad de variație a sensibilității la întuneric în comparație cu celulele cu bastonaș. Din acest motiv, cu toate că se realizează rapid, adaptarea celulelor cu con încetează după numai câteva minute, în timp ce celulele cu bastonaș care se adaptează mai lent continuă să se adapteze timp de mai multe minute sau chiar ore, în paralel cu creșterea marcată a sensibilității proprii. În plus, sensibilitatea celulelor cu bastonaș este amplificată și mai mult de convergența semnalului neuronal a mai mult de 100 de celule cu bastonaș spre o singură celulă ganglionară din retină; semnalul provenit de la aceste celule cu bastonaș se sumează pentru creșterea sensibilității, după cum va fi discutat ulterior în acest capitol.

Alte mecanisme ale adaptării la lumină și la întuneric. Pe lângă adaptarea determinată de modificările concentrațiilor rodopsinei sau pigmenților fotosensibili, ochiul deține alte două mecanisme pentru adaptarea la lumină și la întuneric. Primul dintre acestea este reprezentat de *variația diametrului pupilar*, după cum a fost discutat în Capitolul 50. În acest mod se produce o adaptare de aproximativ 30 de ori într-o fracțiune de secundă, datorită modificării cantității de lumină care pătrunde prin pupilă.

Celălalt mecanism este *adaptarea neurală*, care implică neuronii din segmentele succesive ale lanțului vizual, atât la nivelul retinei cât și la nivel cerebral. Cu alte cuvinte, atunci când intensitatea luminii crește inițial, impulsurile transmise de celulele bipolare, celulele orizontale, celulele amacrine și celulele ganglionare sunt intense. Totuși, aceste impulsuri se reduc rapid la diferite niveluri ale transmiterii prin circuitul neural. Cu toate că gradul de adaptare neurală este de numai câteva ordine de mărime în comparație cu adaptarea de mii de ori mai mare care se realizează la nivelul fotopigmenților vizuali, adaptarea neurală se realizează într-o fracțiune de secundă, spre deosebire de cele câteva minute sau ore necesare pentru adaptarea completă a pigmenților fotosensibili.

Importanța adaptării la lumină și la întuneric pentru sistemul vizual. Între adaptarea maximală la întuneric și adaptarea maximală la lumină, ochiul își poate modifica

sensibilitatea la lumină de 500.000-1 milion de ori, aceasta fiind automat ajustată în funcție de variația iluminării.

Deoarece înregistrarea imaginilor pe retină necesită atât detectarea punctelor întunecate cât și a celor luminoase ale imaginii, este esențial ca sensibilitatea retinei să fie întotdeauna ajustată astfel încât receptorii să răspundă la arii iluminate însă nu și la cele întunecate. Un exemplu de adaptare retiniană deficitară este cel al unei persoane care părăsește o sală de cinematograf și iese la soare. În această situație, chiar și punctele întunecate ale imaginilor par foarte strălucitoare, și în consecință întreaga imagine devine mai albă, contrastul între diferitele părți componente fiind diminuat. Vederea este afectată și rămâne astfel până când retina se adaptează suficient de mult încât regiunile întunecate ale imaginii nu mai stimulează în exces receptorii vizuali.

În mod contrar, când o persoană părăsește o incintă iluminată și pătrunde în întuneric, sensibilitatea retinei este inițial atât de redusă încât nici măcar punctele luminoase ale imaginii nu o pot stimula. După adaptarea la întuneric, punctele luminoase încep să fie percepute. Ca exemplu al adaptărilor extreme la lumină și la întuneric, intensitatea luminii solare este de aproximativ 10 miliarde de ori mai puternică decât lumina stelelor, însă ochiul poate funcționa atât în lumină strălucitoare după adaptarea la lumină, cât și la lumina stelelor după adaptarea la întuneric.

VEDEREA CROMATICĂ (FOTOPICĂ)

În secțiunile precedente s-a precizat faptul că cele trei tipuri de celule cu con sunt sensibile la culori diferite ale radiațiilor luminoase. În acest subcapitol sunt discutate mecanismele prin care retina detectează diferitele culori ale spectrului vizual.

TEORIA TRICROMĂ A VEDERII CROMATICE

Toate teoriile despre vederea cromatică se bazează pe observația conform căreia ochiul uman poate detecta aproape toate culorile în cazul în care radiațiile monocrome corespunzătoare culorilor roșu, verde și albastru sunt combinate în diferite proporții.

Sensibilitățile spectrale ale celor trei tipuri de celule cu con. Pe baza testelor efectuate la om pentru vederea cromatică, sensibilitățile spectrale ale celor trei tipuri de celule cu con s-au dovedit a fi identice cu valorile asociate curbelor de absorbție a luminii pentru cele trei tipuri de pigmenți de la nivelul celulelor cu con. Aceste curbe sunt ilustrate în **Figura 51-8** și ușor diferit în **Figura 51-10**. Ele pot explica majoritatea fenomenelor asociate vederii cromatice.

Interpretarea culorilor la nivelul sistemului nervos. În **Figura 51-10** se observă că lumina portocalie monocromă, cu lungimea de undă de 580 nanometri, stimulează celulele cu con sensibile la roșu până la o valoare de aproximativ 99 (99% din valoarea maximă a stimulării, atinsă când lungimea de undă este optimă); lumina portocalie stimulează celule cu con sensibile la verde până la o valoare de 42, însă nu stimulează deloc celulele cu con sensibile la albastru. Astfel, raportul de stimulare al celor trei tipuri de celule cu con în acest caz este 99:42:0. Acest raport este interpretat de sistemul nervos sub forma senzației de portocaliu. Dimpotrivă, o lumină albastră monocromă având lungimea de undă de 450 nanometri stimulează celulele cu con sensibile la roșu până la valoarea 0, celulele cu con sensibile la verde până la valoarea 0, iar celulele cu con sensibile la albastru până la valoarea 97. Acest raport - 0:0:97 - este interpretat de sistemul nervos sub forma senzației de albastru. La fel, raportul 83:83:0 este interpretat ca fiind culoarea galbenă, iar raportul 31:67:36 este interpretat ca fiind culoarea verde.

Percepția luminii albe. Stimularea aproximativ egală a celulelor cu con sensibile la roșu, verde și albastru determină senzația de lumină albă. Nu există însă o lungime de undă unică corespunzătoare culorii albe; în schimb, albul reprezintă o combinație a tuturor lungimilor de undă ale spectrului. Mai mult, percepția culorii albe poate fi obținută stimulând retina cu o combinație adecvată de numai trei culori, alese astfel încât să stimuleze în mod aproximativ egal cele trei tipuri de celule cu con.

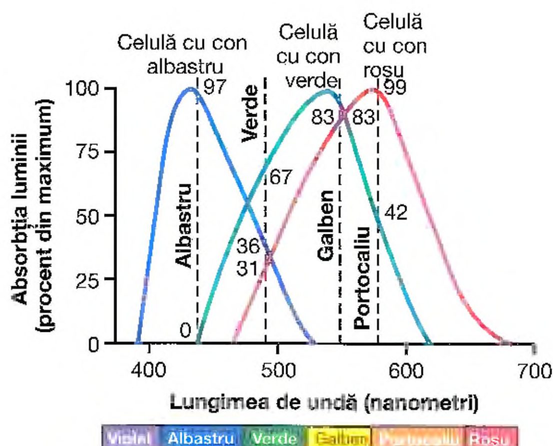
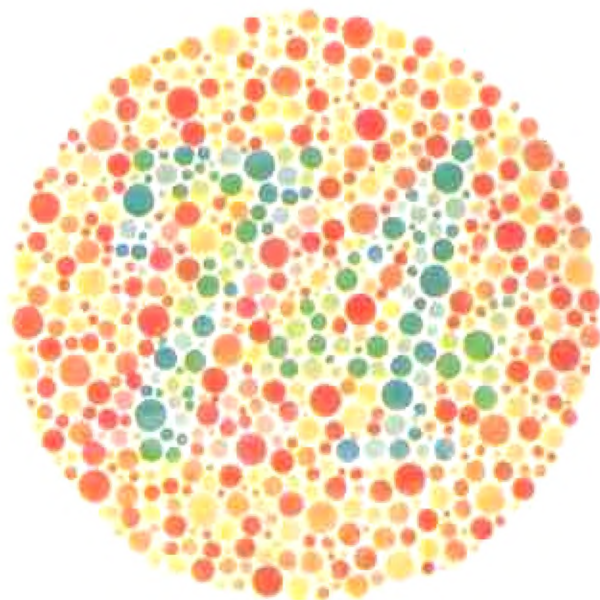


Figura 51-10. Demonstrarea gradului de stimulare al diferitelor tipuri de celule cu con la iluminarea albastră, verde, galbenă și portocalie.

Cecitatea cromatică

Daltonismul. Când un singur tip de celulă cu con sensibilă la culoare este absent de la nivelul retinei, persoana este incapabilă să diferențieze anumite culori. De exemplu, în **Figura 51-10** culorile verde, galben, portocaliu și roșu, care au lungimile de undă cuprinse între 525 și 675 nanometri, sunt în mod normal percepute diferențiat de către celulele cu con sensibile la roșu și la verde. În cazul în care oricare dintre aceste două tipuri de celule cu con este absent, persoana nu poate utiliza acest mecanism pentru a diferenția aceste patru culori; în acest caz individul nu are capacitatea de a diferenția culoarea roșie de cea verde, iar afecțiunea poartă numele de *daltonism*.



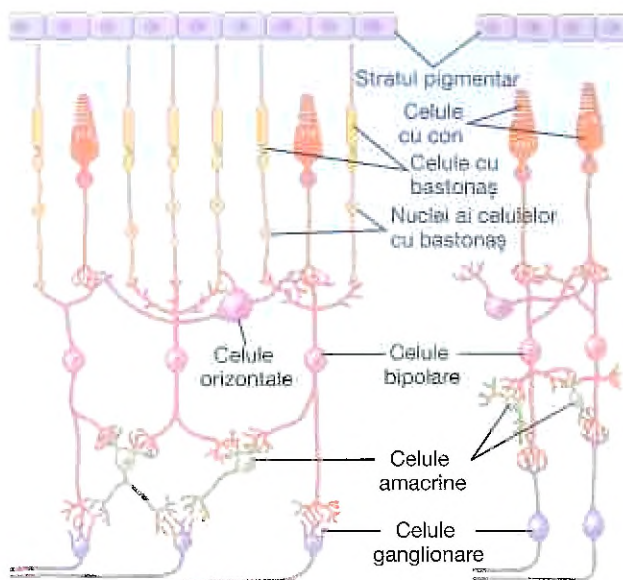


Figura 51-12. Organizarea neurală a retinei: aria periferică în partea stângă, aria foveei în partea dreaptă.

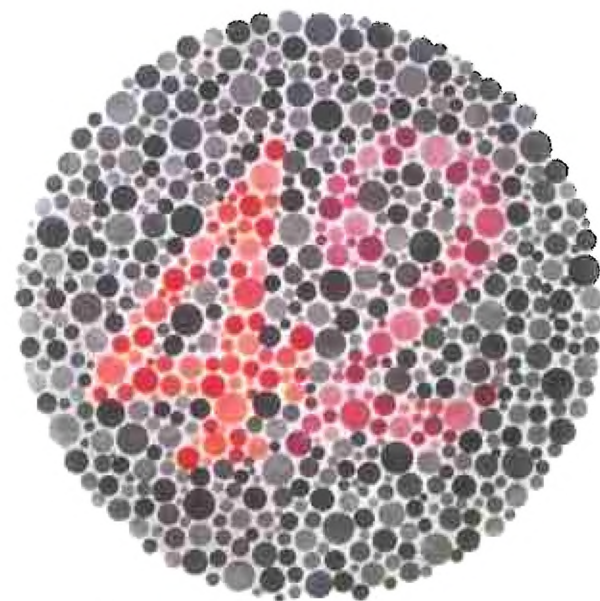


Figura 51-11. Diagramele Ishihara. **În partea superioară:** În această diagramă, o persoană normală citește numărul „74", însă o persoană cu daltonism citește numărul „21". **În partea inferioară:** În această diagramă, persoana care nu vede culoarea roșie (persoană cu protanopie) citește numărul „2", iar persoana care nu vede culoarea verde (persoana cu deuteranopie) citește numărul „4". Persoana normală citește numărul „42". (*Reprodus după Ishihara's Tests for Colour Blindness. Tokyo: Kanehara & Co.* Testele pentru determinarea cecității cromatice nu trebuie efectuate folosind acest material. Pentru o testare corectă trebuie utilizate diagramele originale.)

Absența celulelor cu con sensibile la roșu caracterizează o afecțiune denumită *protanopie*; spectrul vizual de ansamblu este semnificativ diminuat pentru domeniul lungimilor de undă mari, deoarece nu există celule cu con sensibile la roșu. Absența congenitală a celulelor cu con sensibile la verde definește o afecțiune denumită *deuteranopie*. Spectrul vizual este normal deoarece celulele cu con sensibile la roșu există și pot detecta lumina de culoare roșie cu lungime de undă mare.

Daltonismul este o boală genetică ce apare aproape exclusiv la bărbați. Genele de pe cromozomul feminin X conțin informația pentru celulele cu con respective. Cu toate acestea, daltonismul nu apare aproape niciodată la femei, deoarece cel puțin unul dintre cei doi cromozomi X are aproape întotdeauna o genă normală pentru fiecare tip de con. Deoarece bărbații au numai un cromozom X, absența unei gene poate conduce la apariția daltonismului.

Deoarece cromozomul X la bărbați este întotdeauna moștenit de la mamă, niciodată de la tată, daltonismul este transmis de la mamă la fiu, iar mama este denumită *purtătoare a genei daltonismului*; această situație este întâlnită la aproximativ 8% dintre femei.

Sensibilitatea insuficientă la culoarea albastră. Absența celulelor cu con sensibile la albastru este o situație rar întâlnită, cu toate că uneori aceste celule sunt reprezentate insuficient, aceasta fiind o anomalie transmisă genetic denumită *sensibilitate insuficientă la albastru*.

Diagramele pentru testarea percepției culorilor. O metodă rapidă pentru determinarea cecității cromatice se bazează pe utilizarea unor diagrame cu puncte colorate cum sunt cele ilustrate în **Figura 51-11**. Aceste diagrame conțin puncte de diferite culori dispuse într-o manieră care creează confuzie. În diagrama din partea superioară, o persoană cu vedere cromatică normală distinge numărul „74", în timp ce o persoană cu daltonism distinge numărul „21". În diagrama din partea inferioară, persoana cu vedere cromatică normală citește „42", în timp ce persoana care nu vede culoarea roșie citește „2", iar persoana care nu vede culoarea verde citește „4".

Dacă aceste diagrame sunt studiate simultan cu analizarea curbelor sensibilității spectrale a diferitelor tipuri de celule cu con ilustrate în **Figura 51-10**, se poate înțelege rapid modul în care persoanele cu cecitate cromatică disting numai punctele de anumite culori.

FUNCȚIA NEURALĂ A RETINEI

Figura 51-12 prezintă componentele esențiale ale conexiunilor neurale ale retinei, în stânga fiind ilustrat un circuit de la nivelul retinei periferice și în dreapta un circuit de la nivelul foveei. Diferitele tipuri de neuroni sunt următoarele:

1. Fotoreceptorii - *celulele cu bastonaș* și *celulele cu con* - care transmit semnale spre stratul plexiform extern, unde fac sinapsă cu celulele bipolare și cu celulele orizontale.
2. *Celulele orizontale*, care transmit impulsuri de la celulele cu bastonaș și cu con spre celulele bipolare, orizontal în stratul plexiform extern.
3. *Celulele bipolare*, care transmit impulsuri vertical de la celulele cu bastonaș, celulele cu con și celulele orizontale spre stratul plexiform intern, unde fac sinapsă cu celulele ganglionare și celulele amacrine.
4. *Celulele amacrine*, care transmit impulsuri bidirecțional - fie direct de la celulele bipolare spre celulele ganglionare, fie orizontal în stratul plexiform intern de la axonii celulelor bipolare spre dendritele celulelor ganglionare sau spre alte celule amacrine.
5. *Celulele ganglionare*, care transmit impulsuri de la retină prin nervul optic, spre cortexul cerebral.

Un al șaselea tip de celule neuronale retiniene, care nu sunt foarte frecvente și nu sunt redate în figură, este reprezentat de celulele *interplexiforme*. Aceste celule transmit impulsurile retrograd, de la stratul plexiform intern spre stratul plexiform extern. Aceste impulsuri sunt inhibitorii și probabil controlează diseminarea laterală a semnalelor vizuale prin celulele orizontale către stratul plexiform extern. Ele au probabil rolul de a controla gradul de contrast al imaginii.

Calea vizuală de la celulele cu con la celulele ganglionare este diferită de calea cu origine la nivelul celulelor cu bastonaș. Așa cum este valabil și în cazul altor sisteme senzoriale, retina posedă atât un sistem vizual mai vechi, bazat pe celulele cu bastonaș, precum și un sistem vizual nou, bazat pe celulele cu con. Neuronii și fibrele nervoase care conduc semnalele vizuale de la nivelul celulelor cu con sunt semnificativ mai mari decât neuronii și fibrele care conduc semnalele vizuale de la celulele cu bastonaș, iar impulsurile sunt conduse spre cortex de 2-5 ori mai rapid. De asemenea, circuitele asociate celor două sisteme sunt ușor diferite, după cum urmează.

În partea dreaptă a **Figurii 51-12** este ilustrată calea vizuală de la nivelul *foveei*, aceasta reprezentând sistemul nou și rapid cu originea la nivelul celulelor cu con. Sunt prezentați trei neuroni ai căii directe: (1) celulele cu con, (2) celulele bipolare și (3) celulele ganglionare. În plus, celulele orizontale transmit impulsuri inhibitorii lateral în stratul plexiform extern, iar celulele amacrine transmit impulsuri lateral în stratul plexiform intern.

În partea stângă a **Figurii 51-12** sunt redate conexiunile neurale de la periferia retinei, unde sunt prezente atât celulele cu bastonaș cât și cele cu con. Sunt ilustrate trei celule bipolare: cea din mijloc are legături numai cu celulele cu bastonaș și reprezintă sistemul vizual prezent la numeroase animale din specii inferioare. Eferențele de la celulele bipolare sunt transmise numai spre celule amacrine, care transmit impulsuri către celulele ganglionare. Astfel, pentru vederea bazată numai pe celulele cu bastonaș, există patru neuroni ai căii vizuale directe: (1) celulele cu bastonaș, (2) celulele bipolare, (3) celulele amacrine și (4) celulele ganglionare. De asemenea, celulele orizontale și amacrine asigură conexiunile laterale.

Celelalte două celule bipolare ilustrate în circuitul retinian periferic din **Figura 51-12** au legături atât cu celulele cu bastonaș cât și cu cele cu con; eferențele de la nivelul acestor celule bipolare sunt transmise spre celulele ganglionare atât direct cât și prin intermediul celulelor amacrine.

Neurotransmițătorii eliberați de neuronii retinei. Nu au fost identificați toți neurotransmițătorii utilizați pentru transmiterea sinaptică la nivelul retinei. Totuși, atât celulele cu bastonaș cât și cele cu con eliberează *glutamat* la nivelul sinapselor lor cu celulele bipolare.

Studiile histologice și farmacologice au dovedit că există numeroase tipuri de celule amacrine, care secretă cel puțin opt tipuri de neurotransmițători, inclusiv *acid gama-aminobutiric (GABA), glicină, dopamină, acetilcolină* și *indolamină*, toți aceștia funcționând în mod normal ca mediatori inhibitori. Neurotransmițătorii eliberați de celulele bipolare, orizontale și interplexiforme sunt neidentificați, însă cel puțin unele dintre celulele orizontale eliberează neurotransmițători inhibitori.

Transmiterea majorității semnalelor între neuronii retinei se realizează prin conducere electrotonică și nu prin intermediul potențialelor de acțiune. Singurii neuroni retinieni care transmit întotdeauna impulsurile vizuale prin intermediul potențialelor de acțiune sunt celulele ganglionare, care transmit impulsurile spre cortex prin nervul optic. Ocazional au fost înregistrate potențiale de acțiune și în celulele amacrine, cu toate că importanța acestora este îndoielnică. Altfel, toți neuronii retinieni conduc semnalele vizuale prin *conducere electrotonică*, care poate fi explicată astfel.

Conducerea electrotonică semnifică deplasarea directă a curentului electric, nu a potențialelor de acțiune, prin citoplasma neuronală și prin axonii corpilor neuronali, de la locul unde se produce excitația până la nivelul terminației sinaptice. În celulele cu bastonaș și cu con, conducerea de la nivelul segmentelor lor externe, unde sunt generate semnalele vizuale, spre terminația sinaptică, se realizează tot prin conducere electrotonică. Altfel spus, când în urma stimulării luminoase se produce hiperpolarizare la nivelul segmentului extern al unui bastonaș sau al unui con, aproape același nivel de hiperpolarizare este transmis prin deplasarea directă a curentului electric prin citoplasmă până la nivelul terminației sinaptice, fără a fi necesar niciun potențial de acțiune. Ulterior, când neurotransmițătorul eliberat de bastonaș sau de con

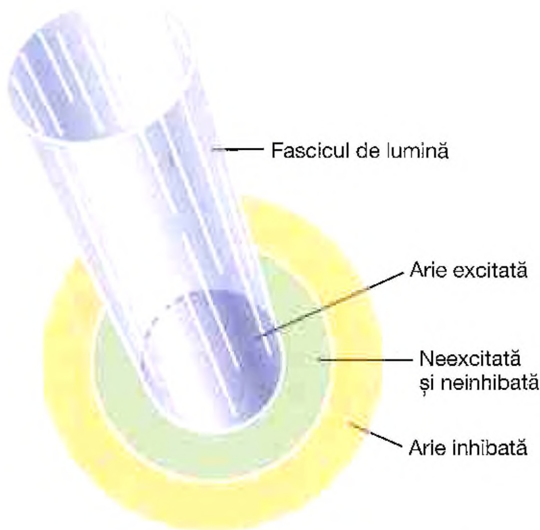


Figura 51-13. Excitația și inhibiția cauzate de o mică rază de lumină la nivelul unei arii retiniene, fiind prezentat principiul inhibiției laterale.

stimulează o celulă bipolară sau o celulă orizontală, semnalul este transmis de la locul de intrare spre locul de ieșire tot prin flux electric direct și nu prin potențiale de acțiune.

Conducerea electrotonică este importantă deoarece permite *transmiterea gradată* a intensității semnalului. Astfel, pentru celulele cu bastonaș și cu con, puterea semnalului eferent reprezentat de hiperpolarizare este direct proporțională cu intensitatea iluminării; semnalul nu este de tipul „totul sau nimic", cum este cazul potențialului de acțiune.

Inhibiția laterală pentru amplificarea contrastului vizual reprezintă o funcție a celulelor orizontale

Celulele orizontale, ilustrate în **Figura 51-12**, realizează conexiuni laterale cu terminațiile sinaptice ale celulelor cu bastonaș și cu con, precum și cu dendritele celulelor bipolare. Eferențele celulelor orizontale *sunt întotdeauna inhibitorii.* Ca urmare, această conexiune laterală asigură același fenomen de inhibiție laterală important în toate celelalte sisteme senzoriale - altfel spus, contribuie la transmiterea tiparelor vizuale cu un contrast adecvat. Fenomenul este demonstrat în **Figura 51-13**, care ilustrează un mic punct luminos focalizat pe retină. Calea vizuală cu originea în zona cea mai centrală a suprafeței iluminate este excitată în timp ce suprafața laterală este inhibată. Cu alte cuvinte, în loc ca semnalul excitator să se propage larg la nivelul retinei datorită ramificațiilor dendritice și axonale din straturile plexiforme, transmiterea prin celulele orizontale oprește fenomenul prin inhibiția laterală a zonelor înconjurătoare. Acest mecanism este esențial pentru transmiterea cu acuratețe înaltă a contrastului marginilor imaginii vizualizate.

Unele dintre celulele amacrine asigură probabil inhibiția laterală suplimentară și la nivelul stratului plexiform intern al retinei, contribuind astfel la amplificarea contrastului.

Celulele bipolare depolarizante și hiperpolarizante

Două tipuri de celule bipolare generează semnale opuse, excitatorii și inhibitorii, la nivelul căii vizuale: (1) *celulele bipolare depolarizante* și (2) *celulele bipolare hiperpolarizante.* Altfel spus, unele celule bipolare se depolarizează când celulele cu bastonaș și cu con sunt stimulate, iar altele se hiperpolarizează.

Există două explicații posibile pentru această diferență. Una dintre ele este că celulele bipolare sunt de tipuri complet diferite - un tip răspunde prin depolarizare ca răspuns la glutamatul eliberat de celulele cu bastonaș și cu con, iar celălalt tip răspunde prin hiperpolarizare. Cealaltă posibilitate este ca celulele bipolare de un tip să fie stimulate direct de celulele cu bastonaș și cu con, pe când celulele din celălalt tip să primească semnalul indirect, prin intermediul unei celule orizontale. Deoarece celulele orizontale sunt inhibitorii, acestea inversează polaritatea răspunsului electric.

Indiferent de mecanismul celor două tipuri de răspunsuri bipolare, fenomenul este important deoarece permite ca jumătate dintre celulele bipolare să transmită semnale pozitive, iar cealaltă jumătate să transmită semnale negative. Se va vedea ulterior că atât semnalele pozitive cât și cele negative sunt utilizate pentru transmiterea informațiilor vizuale spre cortex.

Un alt aspect important al acestei relații reciproce între celulele bipolare depolarizante și hiperpolarizante este faptul că asigură un al doilea mecanism pentru inhibiția laterală, adițional celui reprezentat de celulele orizontale. Deoarece celulele bipolare depolarizante și hiperpolarizante sunt dispuse una lângă alta, se realizează astfel un mecanism pentru accentuarea contrastului marginilor imaginii vizualizate, inclusiv în situația în care acestea sunt localizate între doi fotoreceptori adiacenți. În schimb, mecanismul de inhibiție laterală asigurat de celulele orizontale operează pe o distanță mult mai mare.

Celulele amacrine și funcțiile acestora

Prin metode morfologice și histochimice au fost identificate aproximativ 30 de tipuri de celule amacrine. Până în prezent au fost identificate funcțiile a aproximativ 6 tipuri de celule amacrine, diferite între ele.

- Un tip de celule amacrine face parte din calea vizuală directă cu originea la nivelul celulelor cu bastonaș - în cadrul căreia transmiterea se realizează de la celulele cu bastonaș spre celulele bipolare, ulterior spre celulele amacrine, iar în final spre celulele ganglionare.
- Un alt tip de celule amacrine răspunde intens la debutul unui semnal vizual continuu, însă răspunsul dispare rapid.
- Anumite celule amacrine răspund intens la debutul semnalelor vizuale, însă și în cazul lor răspunsul dispare în scurt timp.
- Alte celule amacrine răspund când lumina este prezentă sau absentă, semnalând o modificare a iluminării, indiferent de direcție.

- Un alt tip de celule amacrine răspunde la deplasarea unui punct luminos pe o direcție specifică la nivelul retinei; în consecință, aceste celule amacrine au *sensibilitate direcțională.*

Majoritatea celulelor amacrine sunt neuroni intercalari care contribuie la analiza semnalelor vizuale înainte ca acestea să părăsească retina.

CELULELE GANGLIONARE ȘI FIBRELE NERVULUI OPTIC

Retina conține aproximativ 100 milioane de celule cu bastonaș și 3 milioane de celule cu con; cu toate acestea, numărul celulelor ganglionare este de numai 1,6 milioane. Astfel, în medie 60 de celule cu bastonaș și 2 celule cu con converg spre fiecare celulă ganglionară și fibră a nervului optic care are traiect de la celula ganglionară spre cortex.

Există însă diferențe majore între regiunile periferică și centrală ale retinei. Pe măsură ce se avansează spre fovee, celulele cu bastonaș și cele cu con care converg spre fiecare fibră optică sunt în număr tot mai mic și devin mai subțiri. Aceasta determină creșterea progresivă a acuității vizuale a retinei în zona sa centrală. În centru, la nivelul *foveei centrale*, există numai celule cu con subțiri - aproximativ 35.000 - și nu există celule cu bastonaș. De asemenea, numărul fibrelor optice cu originea la acest nivel al retinei este aproape egal cu numărul celulelor cu con, situație evidențiată în partea dreaptă a **Figurii 51-12**. Aceasta explică nivelul înalt al acuității vizuale în zona centrală a retinei, în comparație cu acuitatea mult mai redusă corespunzătoare retinei periferice.

O altă diferență între regiunile periferică și centrală ale retinei este reprezentată de sensibilitatea mult mai mare a retinei periferice la lumina slabă. Aceasta se datorează parțial faptului că celulele cu bastonaș sunt de 30-300 de ori mai sensibile la lumină în comparație cu celulele cu con. În plus, sensibilitatea la lumină este amplificată de faptul că până la 200 de celule cu bastonaș converg spre o singură fibră optică în regiunile de la periferia retinei, astfel încât semnalele de la celulele cu bastonaș se sumează pentru a stimula mai intens celulele ganglionare periferice și fibrele nervoase optice ale acestora.

Celulele ganglionare retiniene și câmpurile corespunzătoare ale acestora

Celulele W, X și Y. Studii inițiale efectuate la pisici au arătat că există trei tipuri distincte de celule ganglionare, denumite celule W, X și Y, pe baza diferențelor în ceea ce privește structura și funcția lor.

Celulele W transmit semnalele pe calea nervului optic cu viteză mică și sunt în cea mai mare parte stimulate de impulsuri provenite de la celulele cu bastonaș prin intermediul celulelor bipolare mici și a celulelor amacrine. Acestor celule le corespund câmpuri largi din retina periferică; ele sunt sensibile la detectarea direcției de mișcare în câmpul vizual și sunt probabil responsabile în mare parte de vederea neclară în întuneric asigurată de celulele cu bastonaș.

Celulelor X le corespund câmpuri retiniene mici, deoarece dendritele lor nu au răspândire largă la nivelul retinei. În consecință, semnalele lor reprezintă zone retiniene discrete și transmit detaliile fine ale imaginii vizuale. De asemenea, deoarece fiecare celulă X primește aferențe de la cel puțin o celulă cu con, transmiterea prin intermediul lor este probabil responsabilă și de vederea cromatică.

Celulele Y sunt cele mai mari dintre celulele ganglionare și transmit semnalele spre creier cu viteze de 50 m/sec sau mai rapid. Deoarece au câmpuri dendritice largi, semnalele preluate de aceste celule provin din regiuni întinse ale retinei. Celulele Y răspund la modificări rapide ale imaginii și informează sistemul nervos central aproape instantaneu asupra unui eveniment vizual nou care se produce în orice punct la câmpului vizual, însă fără a preciza cu acuratețe ridicată localizarea evenimentului, oferind numai indiciile necesare pentru deplasarea ochilor spre regiunea stimulatoare.

Celulele P și M. La primate se folosește o clasificare diferită și au fost descrise până la 20 de tipuri de celule ganglionare retiniene, iar fiecare dintre acestea răspunde la o caracteristică diferită a imaginii vizuale. Unele celule răspund cel mai bine la direcții specifice de mișcare sau orientare, în timp ce altele răspund la detalii fine, creșteri sau scăderi ale iluminării sau la anumite culori. Cele două clase principale de celule ganglionare retiniene care au fost studiate în mod extensiv la primate, inclusiv la om, sunt denumite celule *magnocelulare (M)* și *parvocelulare (P)*.

Celulele P (denumite și celule *beta* sau, la nivelul retinei centrale, celule ganglionare *pitice*) se proiectează la nivelul stratului parvocelular (al celulelor mici) al *nucleului geniculat lateral* din talamus. Celulele M (denumite și celule *alfa* sau celule *parasol*) se proiectează la nivelul stratului magnocelular (al celulelor mari) al nucleului geniculat lateral, care la rândul său trimite informații de la tractul optic la cortexul vizual, după cum se discută în Capitolul 52. Principalele deosebiri dintre celulele P și M sunt următoarele:

1. Câmpurile celulelor P sunt mult mai mici decât cele ale celulelor M.
2. Axonii celulelor P conduc impulsurile cu o viteză mult mai mică decât celulele M.

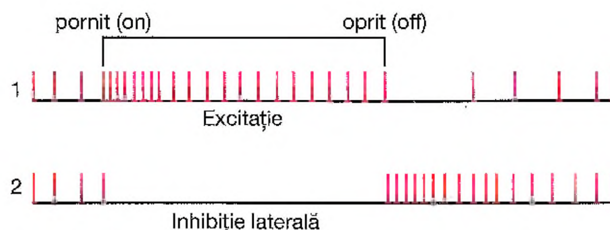


Figura 51-14. Răspunsul la lumină al unei celule ganglionare localizată în (*1*) o arie excitată de un punct luminos și (*2*) o arie adiacentă primei arii; celula ganglionară de la nivelul acesteia din urmă arii este inhibată prin mecanismul *inhibiției laterale*. *(Modificat după Granit R: Receptors and Sensory Perception: A Discussion of Aims, Means, and Results of Electrophysiological Research into the Process of Reception. New Haven, Conn: Yale University Press, 1955.)*

3. Răspunsul celulelor P la stimuli, în special la culoare, pot fi susținute, în timp ce răspunsurile celulelor M sunt tranzitorii.
4. Celulele P sunt în general sensibile la culoarea unui stimul, pe când celulele M nu sunt sensibile la culoarea stimulului.
5. Celulele M sunt mult mai sensibile decât celulele P la stimuli alb-negru, cu contrast scăzut.

Principalele funcții ale celulelor M și P reies din deosebirile dintre ele: celulele P sunt foarte sensibile la semnale vizuale legate de detalii fine și de diferite culori, dar sunt relativ insensibile la semnale cu contrast scăzut, în timp ce celulele M sunt foarte sensibile la stimuli cu contrast scăzut și la mișcări rapide ale semnalelor vizuale.

A fost descris un al treilea tip de celule ganglionare retiniene care conțin un pigment fotosensibil propriu, *melanopsina*. Se cunosc foarte puține despre acest tip de celule, însă ele par a trimite semnale în special către arii nonvizuale ale cortexului, mai ales către nucleul suprachiasmatic din hipotalamus, care controlează ritmul circadian. Se presupune că aceste semnale au rol în controlul ritmurilor circadiene care sincronizează diversele variații fiziologice ale organismului pe parcursul ciclului noapte-zi.

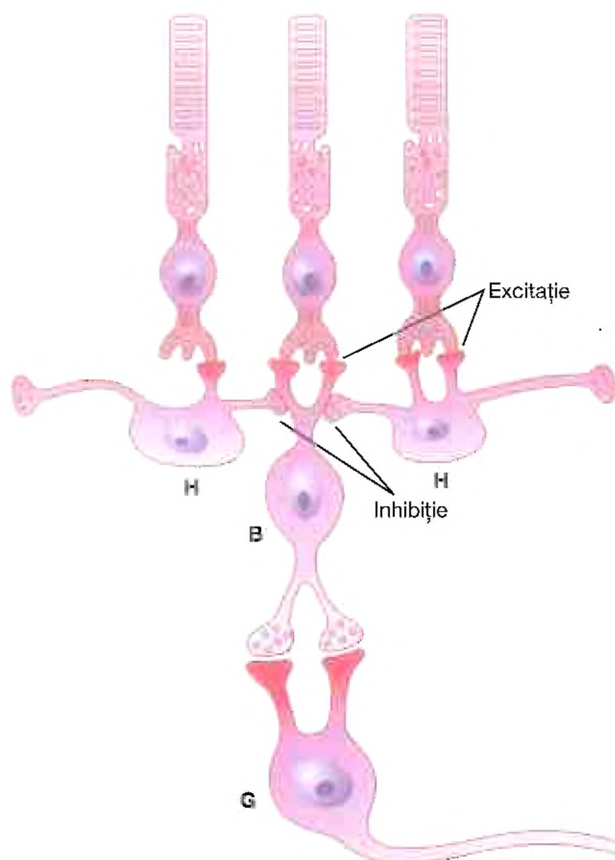


Figura 51-15 Dispunerea tipică a celulelor cu bastonaș, a celulelor orizontale (*H*), a unei celule bipolare (*B*) precum și a celulei ganglionare retiniene (*G*); este ilustrată excitația la nivelul sinapselor dintre celulele cu bastonaș și celulele bipolare și orizontale, precum și inhibiția celulelor orizontale asupra celulei bipolare.

STIMULAREA CELULELOR GANGLIONARE

Potențiale de acțiune spontane, continue, la nivelul celulelor ganglionare. De la celulele ganglionare, fibrele nervoase lungi ale nervului optic ajung la nivelul creierului. Din cauza distanței care trebuie parcursă, conducerea electrotonică utilizată la nivelul retinei de celulele cu bastonaș, cu con și celulele bipolare nu mai este adecvată; ca urmare, celulele ganglionare își transmit semnalele prin intermediul unor potențiale de acțiune repetitive. Mai mult, chiar și atunci când nu sunt stimulate, celulele ganglionare transmit impulsuri continue cu o frecvență care variază între 5 și 40 Hertzi. Semnalele vizuale sunt supraadăugate acestei rate bazale de descărcare a celulelor ganglionare.

Transmiterea variațiilor intensității luminoase - răspunsul on-off (pornit-oprit). După cum a fost menționat anterior, numeroase celule ganglionare sunt stimulate în mod specific de *variații* ale intensității luminoase. Acest fapt este demonstrat de înregistrările impulsurilor nervoase din **Figura 51-14**. În partea superioară sunt ilustrate impulsurile rapide generate pentru o fracțiune de secundă la aprinderea luminii, care ulterior se reduc rapid pe parcursul următoarei fracțiuni de secundă. Desenul din partea inferioară reprezintă o celulă ganglionară localizată lateral de punctul luminos; această celulă este puternic inhibată când lumina este aprinsă, din cauza inhibiției laterale. Când lumina este oprită se produce efectul opus. Aceste înregistrări sunt denumite răspunsuri on-off („pornit-oprit") și off-on („oprit-pornit".) Sensurile opuse ale acestor două răspunsuri la lumină sunt determinate de depolarizarea și respectiv de hiperpolarizarea celulelor bipolare, iar natura tranzitorie a acestor răspunsuri se datorează cel puțin parțial celulelor amacrine, multe dintre acestea manifestând răspunsuri tranzitorii similare.

Această capacitate a sistemului vizual de a detecta *variații* ale intensității luminoase este extrem de dezvoltată atât la nivelul retinei periferice cât și la nivelul retinei centrale. De exemplu, un țânțar care zboară în câmpul vizual este detectat instantaneu. În schimb, același țânțar, care stă nemișcat, rămâne sub pragul detectării vizuale.

Transmiterea semnalelor care descriu contrastele scenei vizuale - rolul inhibiției laterale

Numeroase celule ganglionare răspund în special la contrastul marginilor scenei vizuale, care pare a fi modalitatea principală prin care tiparul unei scene este transmis spre cortex. Când la nivelul întregii retine este proiectată lumină albă - altfel spus, când toți fotoreceptorii sunt stimulați în egală măsură de lumina incidentă - celulele ganglionare pentru transmiterea contrastului nu sunt nici stimulate, nici inhibate. Aceasta se explică prin faptul că semnalele transmise *direct* de la fotoreceptori prin celulele bipolare depolarizante sunt excitatorii, în timp ce semnalele transmise *lateral* prin celulele bipolare hiperpolarizante precum și prin intermediul

celulelor orizontale sunt predominant inhibitorii. Astfel, semnalul excitator direct transmis printr-o cale este neutralizat de semnalele inhibitorii transmise prin căile laterale. Un astfel de circuit este ilustrat în **Figura 51-15**, care prezintă în partea superioară trei fotoreceptori. Receptorul central stimulează o celulă bipolară depolarizantă. Cei doi receptori laterali sunt conectați la aceeași celulă bipolară prin intermediul unor celule orizontale inhibitorii, care neutralizează semnalul excitator direct în situația în care toți cei trei receptori sunt stimulați simultan de radiația luminoasă.

Se analizează în continuare ce se întâmplă când în scena vizuală este introdus un contrast vizual. Revenind la **Figura 51-15**, se presupune că fotoreceptorul central este stimulat de un punct luminos strălucitor, în timp ce unul dintre cei doi receptori laterali este situat în întuneric. Punctul luminos strălucitor stimulează calea directă prin intermediul celulelor bipolare. Faptul că unul dintre fotoreceptorii laterali este în întuneric determină una dintre celulele orizontale să rămână nestimulată. Ca urmare, această celulă nu inhibă celula bipolară, ceea ce permite ca aceasta să fie stimulată suplimentar. Astfel, când intervine contrastul vizual, semnalele transmise prin căile directă și laterală se amplifică reciproc.

În rezumat, mecanismul inhibiției laterale funcționează la nivelul globului ocular în aceeași manieră în care funcționează la nivelul majorității celorlalte sisteme senzoriale - asigurând detectarea și amplificarea contrastului.

Transmiterea semnalelor cromatice realizată de către celulele ganglionare

O singură celulă ganglionară poate fi stimulată de numeroase celule cu con sau numai de un număr redus de celule cu con. Când toate cele trei tipuri de celule cu con - sensibile la roșu, albastru și verde - stimulează aceeași celulă ganglionară, semnalul transmis de aceasta este același pentru fiecare culoare a spectrului. Din acest motiv, semnalul de la celula ganglionară nu are un rol în detectarea diferitelor culori. În schimb, reprezintă un semnal „alb".

Invers, unele dintre celulele ganglionare sunt stimulate de un singur tip de celule cu con, însă sunt inhibate de un alt tip. De exemplu, aceasta se întâmplă frecvent în cazul celulelor cu con sensibile la roșu și la verde, când culoarea roșie determină excitație și culoarea verde inhibiție, situația inversă fiind de asemenea valabilă.

Același tip de efect reciproc este înregistrat între celulele cu con sensibile la albastru pe de o parte și o combinație de celule cu con sensibile la roșu și verde (ambele fiind excitate de culoarea galbenă) pe de altă parte, ceea ce conduce la o relație de excitație-inhibiție reciprocă între culorile albastru și galben.

Mecanismul acestui efect opus al culorilor este următorul: un tip de celule cu con stimulează celula ganglionară pe calea excitatorie directă, prin intermediul unei celule bipolare depolarizante, în timp ce celălalt tip de celule cu con inhibă celula ganglionară prin intermediul căii inhibitorii, printr-o celulă bipolară hiperpolarizantă.

Aceste mecanisme de contrast al culorilor sunt importante deoarece reprezintă o modalitate prin care diferențierea culorilor începe să se realizeze la nivelul retinei. Astfel, fiecare tip de celulă ganglionară la nivelul căreia există contrast color este stimulată de o culoare și inhibată de culoarea „opusă". Din acest motiv, analiza culorii este inițiată la nivelul retinei și nu reprezintă numai o funcție a cortexului cerebral.

Bibliografie

Bloomfield SA, Völgyi B: The diverse functional roles and regulation of neuronal gap junctions in the retina. Nat Rev Neurosci 10:495, 2009.

Dhande OS, Huberman AD: Retinal ganglion cell maps in the brain: implications for visual processing. Curr Opin Neurobiol 24:133, 2014.

Do MT, Yau KW: Intrinsically photosensitive retinal ganglion cells. Physiol Rev 90:1547, 2010.

Fain GL, Matthews HR, Cornwall MC, Koutalos Y: Adaptation in vertebrate photoreceptors. Physiol Rev 81:117, 2001.

Gegenfurtner KR: Cortical mechanisms of colour vision. Nat Rev Neurosci 4:563, 2003.

Hankins MW, Peirson SN, Foster RG: Melanopsin: an exciting photopigment. Trends Neurosci 31:27, 2008.

Hartzell HC, Qu Z, Yu K, et al: Molecular physiology of bestrophins: multifunctional membrane proteins linked to Best disease and other retinopathies. Physiol Rev 88:639, 2008.

Huberman AD, Niell CM: What can mice tell us about how vision works? Trends Neurosci 34:464, 2011.

Imamoto Y, Shichida Y: Cone visual pigments. Biochim Biophys Acta 1837:664, 2014.

Luo DG, Xue T, Yau KW: How vision begins: an odyssey. Proc Natl Acad Sci U S A 105:9855, 2008.

Masland RH: The neuronal organization of the retina. Neuron 76:266, 2012.

Masland RH: The tasks of amacrine cells. Vis Neurosci 29:3, 2012.

Okawa H, Sampath AP: Optimization of single-photon response transmission at the rod-to-rod bipolar synapse. Physiology (Bethesda) 22:279, 2007.

Orban T, Jastrzebska B, Palczewski K: Structural approaches to understanding retinal proteins needed for vision. Curr Opin Cell Biol 27:32, 2014.

Schmidt TM, Do MT, Dacey D, et al: Melanopsin-positive intrinsically photosensitive retinal ganglion cells: from form to function. J Neurosci 31:16094, 2011.

Sexton T, Buhr E, Van Gelder RN: Melanopsin and mechanisms of non-visual ocular photoreception. J Biol Chem 287:1649, 2012.

Solomon SG, Lennie P: The machinery of colour vision. Nat Rev Neurosci 8:276, 2007.

Vaney DI, Sivyer B, Taylor WR: Direction selectivity in the retina: symmetry and asymmetry in structure and function. Nat Rev Neurosci 13:194, 2012.

Yau KW, Hardie RC: Phototransduction motifs and variations. Cell 139:246, 2009.



Analizatorul vizual: III. Neurofiziologia centrală a vederii

CĂILE VIZUALE

În Figura 52-1 sunt ilustrate căile vizuale principale care fac legătura între cele două retine și *cortexul vizual*. Semnalele nervoase vizuale părăsesc retina prin *nervii optici*. La nivelul *chiasmei optice*, fibrele nervului optic din jumătatea nazală a fiecărei retine trec de partea opusă, unde se alătură fibrelor provenite din regiunea temporală a retinei controlaterale pentru a forma *tracturile optice*. Fibrele fiecărui tract optic fac sinapsă în *nucleul geniculat dorsal lateral* din talamus, iar de la acest nivel *fibre geniculocalcarine* ajung prin *radiațiile optice* (denumite și *tract geniculocalcarin*) la *cortexul vizual primar* de la nivelul *scizurii calcarine*, localizate în regiunea medială a lobului occipital.

Fibrele căii vizuale ajung de asemenea și în numeroase regiuni cerebrale mai vechi din punct de vedere filogenetic: (1) tracturile optice ajung la *nucleul suprachiasmatic al hipotalamusului*, având probabil rol în controlul ritmurilor circadiene care sincronizează diversele variații fiziologice ale organismului pe parcursul ciclului noapte-zi; (2) la *nucleii pretectali* mezencefalici, pentru stimularea mișcărilor reflexe ale globilor oculari necesare focalizării asupra obiectelor importante și pentru activarea reflexului pupilar fotomotor; (3) la *coliculii superiori*, pentru controlul mișcărilor direcționale rapide ale celor doi ochi; și (4) la *nucleul geniculat ventral lateral* din talamus și la regiunile cerebrale învecinate, probabil pentru a controla unele dintre funcțiile comportamentale ale organismului.

Astfel, căile vizuale sunt împărțite într-un *sistem mai vechi filogenetic*, localizat în mezencefal și la baza prozencefalului și un *sistem mai nou* pentru transmiterea directă a semnalelor vizuale spre cortexul vizual localizat în lobii occipitali. La om, sistemul vizual mai nou filogenetic este responsabil pentru percepția vizuală complexă a formelor, culorilor sau aspectelor de altă natură. În schimb, numeroase specii de animale primitive detectează forma vizuală cu ajutorul sistemului arhaic, prin utilizarea coliculilor superiori într-o manieră similară cu utilizarea cortexului la mamifere.

FUNCȚIA NUCLEULUI GENICULAT DORSAL LATERAL DIN TALAMUS

Fibrele nervului optic din sistemul vizual, mai noi filogenetic, se termină la nivelul *nucleului geniculat dorsal lateral*, localizat la extremitatea dorsală a talamusului și denumit *corpul geniculat lateral*, după cum este ilustrat în Figura 52-1. Nucleul geniculat dorsal lateral are două funcții principale: în primul rând, transmite informațiile vizuale de la tractul optic spre *cortexul vizual* pe calea *radiațiilor optice* (denumite și *tract geniculocalcarin*). Această funcție de transmitere are o acuratețe atât de mare încât există o corespondență exactă, punct cu punct, a imaginii vizuale care se păstrează cu mare fidelitate între retină și cortexul vizual.

Jumătate din fibrele fiecărui tract optic - situat dincolo de chiasma optică - provin de la un ochi, iar cealaltă jumătate de la ochiul controlateral, aceste fibre reprezentând puncte corespondente de la nivelul celor două retine. Impulsurile vizuale provenite de la cei doi ochi fac sinapsă în arii diferite ale nucleului geniculat dorsal lateral. Acesta este alcătuit din șase straturi nucleare. Straturile II, III și V (dinspre ventral spre dorsal) primesc impulsuri de la jumătatea laterală a retinei ipsilaterale, în timp ce straturile I, IV și VI primesc impulsuri de la jumătatea medială a retinei controlaterale. Impulsurile provenite de la aceste arii ale celor două retine sunt transmise prin fibre care fac sinapsă în neuroni dispuși suprapus în straturi pereche, astfel încât transmiterea paralelă este menținută pe întreg parcursul până la nivelul cortexului vizual.

A doua funcție principală a nucleului geniculat dorsal lateral este cea de „filtrare" a transmiterii impulsurilor spre cortexul vizual - altfel spus, acesta controlează în ce măsură i se permite semnalului să ajungă la cortex. Impulsurile care asigură acest tip de reglare ajung la nucleu din două surse majore: (1) *fibre corticofugale*, care au traiect retrograd de la cortexul vizual primar spre nucleul geniculat lateral și (2) *regiunile reticulate ale mezencefalului*. Impulsurile de la ambele surse sunt inhibitorii, iar activarea lor poate bloca transmiterea prin anumite arii ale nucleului geniculat dorsal lateral. Se presupune că ambele circuite cu rol de filtru contribuie la evidențierea informațiilor vizuale cărora li se permite să ajungă la cortex.

Nu în ultimul rând, nucleul geniculat dorsal lateral este subîmpărțit și în alt mod:

1. Straturile I și II sunt denumite *straturi magnocelulare*, deoarece conțin neuroni de dimensiuni mari. Acestea primesc aferențe aproape în întregime de la *celulele ganglionare retiniene mari, de tip M*. Sistemul magnocelular asigură o *cale rapidă de conducere* spre

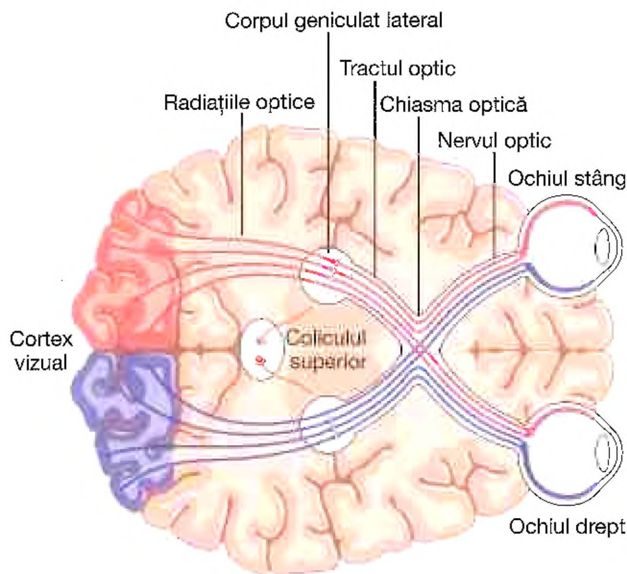


Figura 52-1. Căile optice principale care realizează legătura între globii oculari și cortexul vizual. *(Modificat după Polyak SL: The Retina. Chicago: University of Chicago, 1941.)*

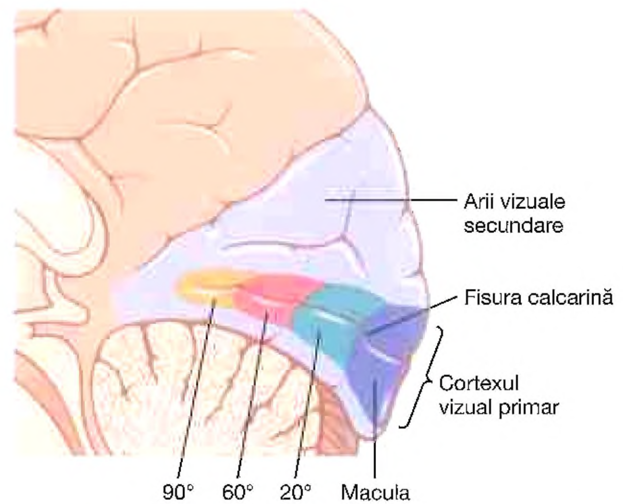


Figura 52-2. Cortexul vizual, localizat la nivelul *scizurii calcarine*, în cortexul occipital medial.

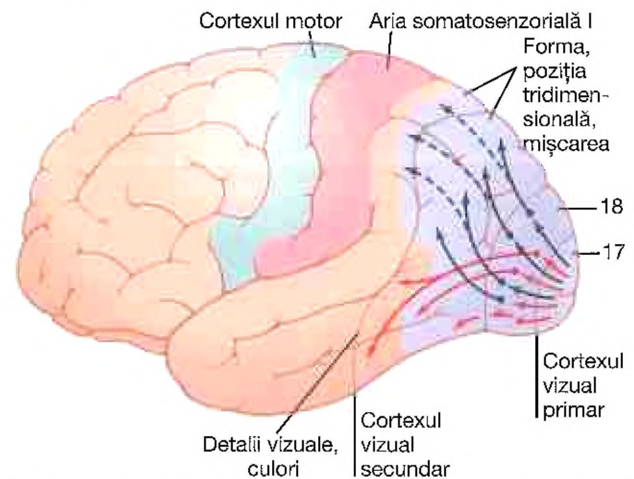


Figura 52-3. Transmiterea impulsurilor vizuale de la nivelul cortexului vizual primar spre ariile vizuale secundare localizate pe suprafețele laterale ale cortexului parietal și occipital. Se observă că impulsurile care reprezinta forma, structura tridimensională și mișcarea sunt transmise în principal către regiunile superioare ale lobului occipital și către regiunile posterioare ale lobului parietal. În schimb, impulsurile pentru detaliile vizuale și pentru culori sunt transmise în principal către regiunea antero-ventrală a lobului occipital și către regiunea ventrală a lobului temporal posterior.

cortexul vizual. Acest sistem nu poate distinge culorile, astfel încât transmite numai informații alb-negru. De asemenea, transmiterea corespondentă, punct cu punct, are rezoluție scăzută, deoarece numărul celulelor ganglionare M este mic, iar dendritele acestora sunt larg ramificate pe suprafața retinei.

2. Straturile III-VI sunt denumite *straturi parvocelulare*, deoarece conțin numeroși neuroni de dimensiuni mici sau medii. Aceștia primesc aferențe aproape în întregime de la *celulele ganglionare retiniene de tip P*, care transmit culorile și asigură transmiterea informațiilor spațiale cu acuratețe mare, punct cu punct, dar viteza de conducere este moderată.

ORGANIZAREA ȘI FUNCȚIONAREA CORTEXULUI VIZUAL

Figurile 52-2 și **52-3** ilustrează *cortexul vizual* localizat pe fețele mediale ale lobilor occipitali. Ca și în cazul reprezentărilor corticale ale altor sisteme senzoriale, cortexul vizual este împărțit în *cortex vizual primar* și *cortex vizual secundar*.

Cortexul vizual primar. Cortexul primar (**Figura 52-2**) este localizat la nivelul *pereților scizurii calcarine*, extinzându-se spre anterior de la polul occipital pe fața *medială* a fiecărui lob occipital. În această arie se proiectează semnalele vizuale directe de la nivel ocular. Impulsurile din regiunea maculară a retinei se proiectează în apropierea polului occipital, situație evidențiată în **Figura 52-2**, în timp ce impulsurile din regiunile periferice ale retinei se proiectează la nivelul suprafețelor semicirculare concentrice localizate anterior de polul occipital, dar și de-a lungul scizurii calcarine, pe fața medială a lobului occipital. Regiunea superioară a retinei este reprezentată superior, iar regiunea inferioară este reprezentată inferior.

Se remarcă aria deosebit de întinsă a cortexului vizual care corespunde maculei. În această regiune se proiectează impulsurile provenite de la nivelul foveei. Foveea este zona în care acuitatea vizuală este maximă. Relativ la suprafața retiniană, foveea este de sute de ori mai bine reprezentată în cortexul vizual primar în comparație cu zonele periferice ale retinei.

Cortexul vizual primar este denumit și *aria vizuală I*. O altă denumire este *cortexul striat*, deoarece această arie are un aspect de ansamblu striat.

Ariile vizuale corticale secundare. Ariile vizuale secundare, numite și *arii vizuale de asociație*, sunt localizate

lateral, anterior, superior și inferior de cortexul vizual primar. Majoritatea acestor arii se extind spre exterior, pe suprafețele laterale ale cortexului occipital și parietal, situație evidențiată în **Figura 52-3**. Impulsurile secundare sunt transmise spre aceste arii pentru analiza semnificațiilor informațiilor vizuale. De exemplu, în jurul cortexului vizual primar se găsește *aria Brodmann 18* (**Figura 52-3**), unde ajung toate impulsurile din cortexul vizual primar. Din acest motiv, aria Brodmann 18 este denumită *aria vizuală II*, sau V-2. Celelalte arii vizuale secundare, localizate la o distanță mai mare, au denumiri specifice - V-3, V-4 și așa mai departe - până la mai mult de douăsprezece arii. Aceste arii sunt importante deoarece la nivelul lor diverse aspecte ale imaginii vizuale sunt progresiv separate și analizate.

CORTEXUL VIZUAL PRIMAR ARE ȘASE STRATURI PRINCIPALE

Ca și majoritatea celorlalte regiuni ale cortexului cerebral, cortexul vizual primar are șase straturi distincte, prezentate în **Figura 52-4**. De asemenea, similar celorlalte sisteme

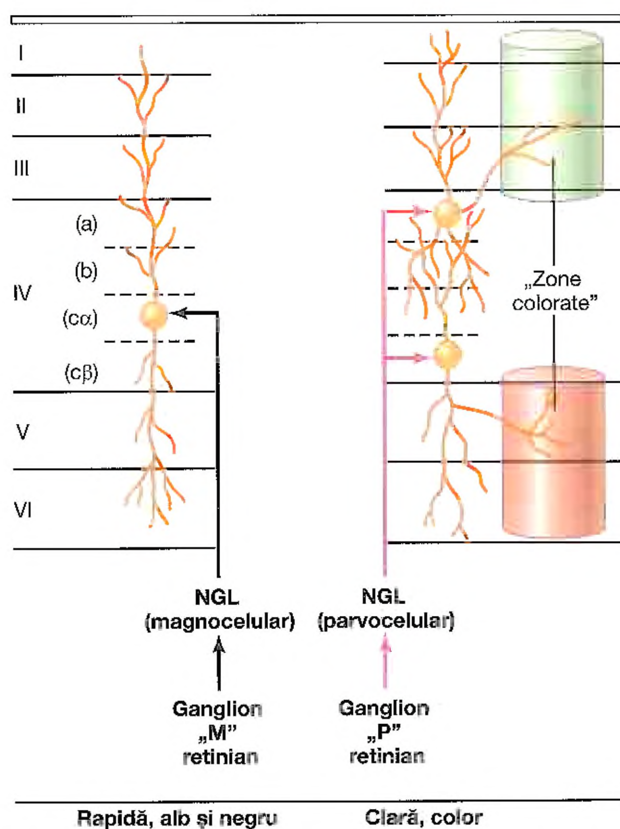


Figura 52-4. Cele șase straturi ale cortexului vizual primar. Conexiunile prezentate în partea stângă a figurii pornesc de la nivelul straturilor magnocelulare din nucleul geniculat lateral (NGL) și transmit impulsuri vizuale rapid variabile pentru vederea alb-negru. Căile din partea dreaptă a imaginii pornesc din straturile parvocelulare (straturile de la III la VI) ale NGL; aceste căi transmit impulsuri care reprezintă detaliile vizuale spațiale de precizie și culorile. Se observă în special ariile cortexului vizual denumite *„zone cromatice"*, care sunt importante pentru detectarea culorilor.

senzoriale, fibrele tractului geniculocalcarin se proiectează în special la nivelul stratului IV. Acest strat este la rândul său organizat în subdiviziuni. Impulsurile conduse rapid de la celulele ganglionare retiniene M se proiectează în stratul IVcα, iar de la acest nivel sunt transmise vertical atât spre zonele corticale externe cât și spre cele profunde.

Impulsurile vizuale conduse de fibrele cu dimensiuni medii ale nervului optic, cu originea în celulele ganglionare retiniene P, se proiectează de asemenea în stratul IV, însă în alte puncte decât impulsurile de la celulele M. Ele ajung în straturile IVa și IVcβ, care constituie regiunea cea mai superficială și respectiv cea mai profundă a stratului IV, fiind ilustrate în partea dreaptă a **Figurii 52-4**. De la acest nivel, impulsurile sunt transmise vertical atât spre suprafața cortexului cât și spre straturile mai profunde. Aceste căi, cu originea în celulele ganglionare P, transmit imaginea clară stigmatică, precum și cromatică.

Coloanele neuronale verticale din cortexul vizual. Cortexul vizual este organizat structural în câteva milioane de coloane verticale de neuroni, fiecare coloană având diametrul de 30-50 microni. Aceeași organizare columnară pe verticală este regăsită și în cortexul cerebral care deservește celelalte simțuri (precum și în regiunile corticale motorii și analitice). Fiecare coloană reprezintă o unitate funcțională. Fiecare dintre coloanele vizuale verticale conține aproximativ 1000 de neuroni sau mai mulți.

Când impulsurile optice ajung în stratul IV, acestea sunt procesate în continuare pe măsură ce se propagă atât spre exterior cât și spre interior, de-a lungul fiecărei coloane verticale. Se presupune că această procesare are rol în descifrarea unor aspecte diferite ale informației vizuale la fiecare dintre stațiile succesive dispuse de-a lungul căii. Impulsurile transmise spre exterior către straturile I, II și III stimulează neuroni care transmit lateral semnale pe distanțe scurte în cortex. În schimb, impulsurile transmise spre interior către straturile V și VI stimulează neuroni care transmit semnale la distanțe mult mai mari.

„Ariile cromatice" din cortexul vizual. Printre coloanele vizuale primare, precum și printre coloanele unora dintre ariile vizuale secundare, sunt răspândite anumite arii speciale care au aspect de coloane, denumite *zone cromatice*. Acestea primesc semnale laterale de la nivelul coloanelor vizuale adiacente și sunt activate specific de semnale cromatice. Ca urmare, se presupune că aceste regiuni reprezintă ariile primare pentru decodarea culorilor.

Interacțiunea semnalelor vizuale provenite de la fiecare glob ocular. Trebuie reamintit faptul că semnalele vizuale de la cei doi ochi sunt transmise prin straturi neuronale separate localizate la nivelul nucleului geniculat lateral. Aceste semnale sunt separate între ele atunci când ajung în stratul IV al cortexului vizual primar. De fapt, stratul IV conține benzi de coloane neuronale, de aproximativ 0,5 milimetri; semnalele de la un ochi pătrund în fiecare a doua coloană, în timp ce semnalele de la ochiul controlateral

pătrund în coloanele alternative. Această regiune corticală descifrează dacă ariile respective ale celor două imagini vizuale provenite de la cei doi ochi sunt „în concordanță" reciprocă – cu alte cuvinte, dacă punctele corespondente de pe cele două retine concordă. Informația decodată este utilizată pentru reglarea separată a direcției privirii la nivelul fiecărui ochi în parte, astfel încât imaginile să fuzioneze între ele (să fie „în concordanță"). Informația legată de gradul de concordanță a imaginilor de la cei doi ochi permite unei persoane să stabilească distanța până la obiecte prin *vedere stereoscopică.*

DOUĂ CĂI PRINCIPALE PENTRU ANALIZA INFORMAȚIILOR VIZUALE: (1) CALEA RAPIDĂ PENTRU „POZIȚIE" ȘI „MIȘCARE"; (2) CALEA PENTRU CLARITATE ȘI CULOARE

După ce părăsește cortexul vizual primar, informația vizuală este analizată la nivelul a două căi principale din ariile vizuale secundare, conform **Figurii 52-3**.

1. **Analiza poziției tridimensionale, a formei de ansamblu și a mișcării obiectelor.** Una dintre căile analitice, ilustrată în **Figura 52-3** prin săgețile negre, analizează pozițiile tridimensionale ale obiectelor aflate în câmpul vizual din spațiul din jurul corpului. Această cale analizează și forma fizică de ansamblu a cadrului vizual, precum și mișcările care se petrec în acest cadru. Cu alte cuvinte, informează unde este localizat fiecare obiect la un moment dat și dacă acesta se află în mișcare sau nu. Când părăsesc cortexul vizual primar, impulsurile sunt transmise spre *aria mediotemporală posterioară* și ascendent spre o regiune întinsă a *cortexului parietooccipital.* La marginea anterioară a cortexului parietal, impulsurile se suprapun cu cele provenite din ariile posterioare de asociație somatică, unde sunt analizate aspectele tridimensionale ale semnalelor somatosenzoriale. Impulsurile transmise pe această cale pentru *poziție-formă-mișcare* provin în special de la fibrele optice cu origine în celulele ganglionare retiniene M, care au viteză mare de conducere dar care furnizează numai informații alb-negru, fără precizarea culorilor.
1. **Analiza detaliilor și a culorii imaginilor vizuale.** Săgețile roșii din **Figura 52-3**, care fac legătura între cortexul vizual primar și ariile vizuale secundare din *regiunile inferioare, ventrale* și *mediale* ale *cortexului occipital* și *temporal*, ilustrează calea principală pentru analiza detaliilor vizuale. Segmente separate ale acestei căi au rol și în transmiterea culorilor. Ca urmare, această cale este importantă pentru determinarea unor caracteristici vizuale cum sunt recunoașterea literelor, cititul, determinarea texturii suprafețelor, determinarea în detaliu a culorilor obiectelor și identificarea cu ajutorul tuturor acestor informații a obiectului și a semnificațiilor acestuia.

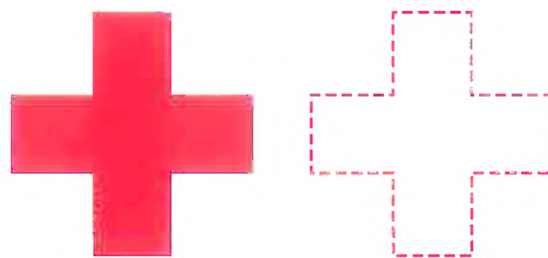


Figura 52-5. Tiparul de excitație înregistrat la nivelul cortexului vizual ca răspuns la formarea pe retină a imaginii unei cruci de culoare întunecată.

TIPARE NEURONALE DE STIMULARE ÎN TIMPUL ANALIZEI IMAGINII VIZUALE

Analiza contrastelor imaginii vizuale. În timp ce o persoană privește un perete gol, este stimulat numai un număr mic de neuroni din cortexul vizual primar, indiferent dacă iluminarea peretelui este puternică sau slabă. În această situație, întrebarea firească este „Ce anume detectează cortexul vizual primar?" Pentru a răspunde, este amplasată pe un perete o cruce de dimensiuni mari, situație ilustrată în partea stângă a **Figurii 52-5**. În partea dreaptă este ilustrat tiparul spațial al neuronilor din cortexul vizual cu stimulare maximă. *Se observă că regiunile de stimulare maximă se găsesc de-a lungul marginilor bine delimitate ale tiparului vizual.* Astfel, semnalul vizual din cortexul vizual primar conține în principal informații despre *contrastele* scenei vizuale și nu despre regiunile în care nu există contrast. În Capitolul 51 s-a menționat că această situație este valabilă și pentru majoritatea celulelor ganglionare ale retinei, deoarece receptorii retinieni adiacenți stimulați în mod egal se inhibă reciproc. Însă la orice margine a scenei vizuale, unde există o trecere de la întuneric la lumină sau de la lumină la întuneric, inhibiția reciprocă nu se realizează, iar intensitatea stimulării celor mai mulți neuroni este proporțională cu *gradul de contrast* - altfel spus, cu cât este mai puternic contrastul și cu cât este mai mare diferența de iluminare între două regiuni adiacente, cu atât va fi mai mare nivelul stimulării.

Cortexul vizual detectează și orientarea liniilor și a marginilor – celulele „simple". Cortexul vizual nu detectează numai prezența liniilor și a marginilor diferitelor zone ale imaginii retiniene, ci și direcția orientării fiecărei linii sau margini – cu alte cuvinte, dacă acestea sunt verticale, orizontale sau prezintă un grad de înclinație. Se presupune că acesta este rezultatul organizării liniare a celulelor care se inhibă reciproc și care stimulează neuroni de ordinul doi când inhibiția se realizează de-a lungul unei întregi linii de celule la nivelul cărora există o margine de contrast. Astfel, pentru fiecare astfel de orientare a unei linii sunt stimulați neuroni specifici. O linie orientată într-o direcție diferită stimulează un set diferit de celule. Acești neuroni stimulați

sunt denumiți *celule simple*. Ei sunt localizați în special în stratul IV al cortexului vizual primar.

Detectarea orientării unei linii când aceasta este dispusă lateral sau vertical în câmpul vizual – celulele „complexe". Pe măsură ce semnalul vizual se îndepărtează de stratul IV, unii neuroni răspund la linii orientate în aceeași direcție, însă nu au specificitate de poziție. Altfel spus, chiar dacă o linie este deplasată lateral sau vertical pe o distanță moderată în câmpul vizual, aceasta va continua să stimuleze aceiași neuroni dacă direcția ei nu se modifică. Acești neuroni sunt denumiți *celule complexe*.

Detectarea liniilor cu diferite lungimi, unghiuri sau alte forme. Unii neuroni din straturile externe ale coloanelor vizuale primare, precum și neuroni din unele arii vizuale secundare, sunt stimulați numai de linii sau margini cu anumite lungimi, cu anumite forme unghiulare, sau de imagini care au alte caracteristici. Cu alte cuvinte, acești neuroni detectează informații din scena vizuală care au un nivel superior. Astfel, pe măsură ce se avansează pe calea analitică a cortexului vizual, sunt descifrate progresiv mai multe caracteristici ale fiecărei scene vizuale.

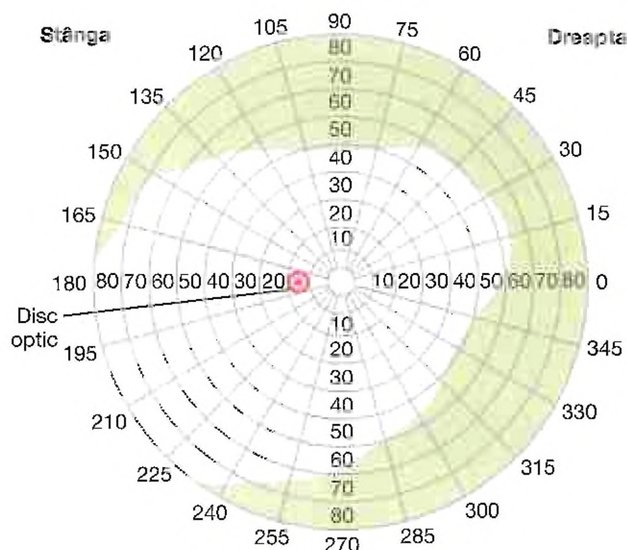


Figura 52-6. Diagramă de perimetrie, observându-se câmpul vizual pentru ochiul stâng. Cercul de culoare roșie reprezintă pata oarbă.

PERCEPȚIA CULORII

Culoarea este detectată într-o manieră foarte asemănătoare cu cea de identificare a liniilor: prin intermediul contrastului cromatic. De exemplu, există un contrast între o arie de culoare roșie și o arie verde, între o arie albastră și o arie roșie, sau între o arie verde și o arie galbenă. Toate aceste culori pot fi în contrast cu o arie albă din cadrul aceleiași scene vizuale. De fapt, contrastul față de alb se consideră a fi principalul factor responsabil pentru fenomenul de „constanță a culorilor"; altfel spus, când culoarea radiațiilor luminoase se modifică, culoarea regiunii „albe" se modifică simultan cu acestea, iar sistemele integrative ale creierului permit interpretarea culorii roșii ca fiind roșu, chiar dacă s-a modificat culoarea radiației luminoase.

Mecanismul analizei contrastului culorilor este reprezentat de stimularea unor neuroni specifici de către culorile contrastante, denumite „culori opuse". Se presupune că detaliile primare ale contrastului culorilor sunt detectate de celulele simple, în timp ce detaliile mai complexe sunt detectate de celulele complexe și hipercomplexe.

Efectul distrugerii cortexului vizual primar

La ființa umană, distrugerea cortexului vizual primar determină pierderea vederii conștiente, adică cecitate. Studiile psihologice au demonstrat însă faptul că unele persoane cu cecitate pot reacționa uneori subconștient la variații ale intensității luminoase, la mișcarea din câmpul vizual sau rareori la unele tipare vizuale grosiere. Aceste reacții cuprind mișcarea ochilor, a capului și evitarea. Se presupune că acest tip de vedere este deservit de căi care ajung de la tracturile optice la coliculii superiori și în alte regiuni ale sistemului vizual mai vechi filogenetic.

Câmpurile vizuale; perimetria

Câmpul vizual reprezintă aria văzută de un ochi la un moment dat. Aria dinspre regiunea nazală este denumită *câmpul vizual nazal*, iar aria dinspre regiunea laterală este denumită *câmpul vizual temporal*.

Pentru a diagnostica cecitatea în regiuni specifice ale retinei, trebuie examinat câmpul vizual pentru fiecare ochi printr-o metodă denumită *perimetrie*. Se solicită subiectului să privească cu un ochi orientat spre un punct central situat exact în fața ochiului, în timp ce ochiul controlateral este menținut închis. Un mic punct luminos sau un obiect de dimensiuni reduse este deplasat înainte și înapoi în toate ariile câmpului vizual, iar subiectul indică atunci când punctul luminos sau obiectul poate văzut și când nu. **Figura 52-6** conține reprezentarea câmpului vizual corespunzător ochiului stâng. În toate diagramele de perimetrie, *pata oarbă* produsă de absența bastonașelor și conurilor de la nivelul *discului optic* al retinei este localizată la aproximativ 15 grade lateral de punctul vizual central, după cum este indicat în figură.

Anomaliile câmpurilor vizuale. Uneori sunt identificate pete oarbe și în alte regiuni ale câmpului vizual, în afara discului optic. Astfel de pete oarbe sunt denumite *scotoame*; ele sunt cauzate frecvent de leziuni ale nervului optic produse de glaucom (caracterizat prin creșterea presiunii lichidului în globul ocular), de reacții alergice la nivelul retinei sau de toxine, cum este cazul în intoxicația cu plumb sau la persoanele cu consum excesiv de tutun.

O altă afecțiune care poate fi diagnosticată prin perimetrie este *retinita pigmentară*. Afecțiunea se caracterizează prin degenerarea diferitelor regiuni ale retinei, iar pigmentul melanină se depune în cantități mari la nivelul ariilor degenerate. Retinita pigmentară determină cecitate inițial în câmpul vizual periferic, iar ulterior progresează treptat spre zonele centrale.

Efectul leziunilor căilor optice asupra câmpului vizual. Distrugerea întregului nerv optic determină cecitate la nivelul ochiului afectat.

Distrugerea *chiasmei optice* împiedică decusarea impulsurilor din jumătatea nazală a fiecărei retine și trecerea lor consecutivă în jumătatea opusă. În consecință, sunt întrerupte fibrele care conduc impulsuri din jumătatea nazală a fiecărei retine, ceea ce înseamnă că persoana prezintă cecitate în câmpul vizual temporal al fiecărui ochi, *deoarece imaginea câmpului vizual este inversată pe retină* de către sistemul optic ocular; această afecțiune este denumită *hemianopsie temporală*. Astfel de leziuni sunt produse frecvent de tumori ale glandei pituitare care exercită presiune la nivelul șeii turcești în direcție cranială asupra suprafeței inferioare a chiasmei optice.

Întreruperea fibrelor unui *tract optic* conduce la denervarea jumătății corespunzătoare a retinei de aceeași parte cu leziunea; în consecință, niciunul dintre cei doi ochi nu poate vedea obiectele localizate în hemicâmpul vizual de partea opusă leziunii. Această afecțiune este cunoscută sub denumirea de *hemianopsie omonimă*.

MIȘCĂRILE GLOBILOR OCULARI ȘI CONTROLUL ACESTORA

Funcția analizatorului vizual depinde în egală măsură de interpretarea semnalelor vizuale și de controlul asigurat de sistemul cerebral pentru orientarea ochilor către obiectul aflat în câmpul vizual.

Controlul muscular al mișcărilor oculare. Mișcările oculare sunt controlate de trei perechi de mușchi, ilustrate în **Figura 52-7**: (1) *drept medial* și *drept lateral*, (2) *drept*

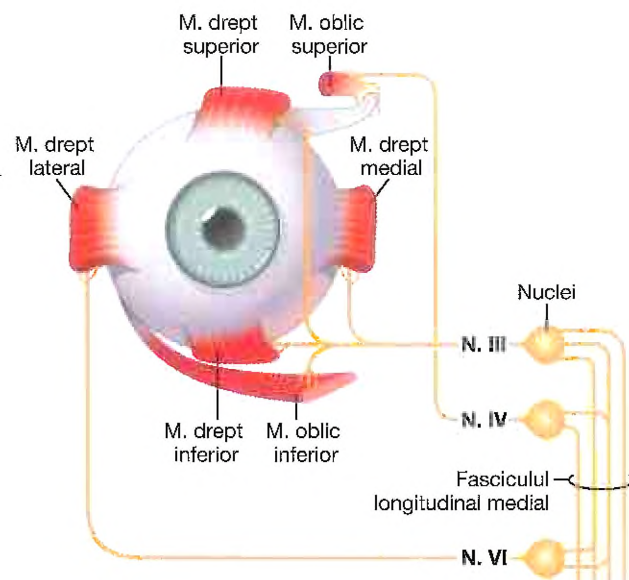


Figura 52-7. Vedere anterioară a ochiului drept, observându-se mușchii extraoculari și inervația acestora. N., nerv.

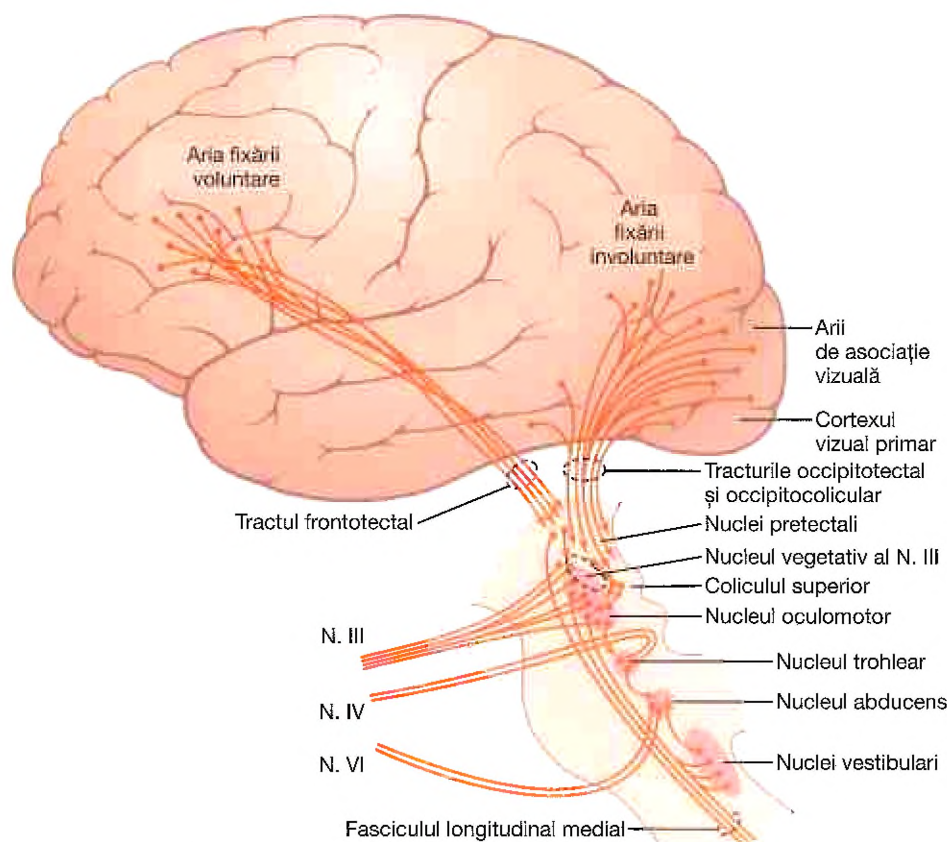


Figura 52-8. Căile neurale pentru controlul mișcărilor conjugate ale globilor oculari. N., nerv.

superior și *drept inferior* și (3) *oblic superior* și *oblic inferior*. Mușchii drepți laterali și drepți mediali se contractă pentru a deplasa ochii în plan orizontal. Mușchii drepți superiori și drepți inferiori se contractă pentru a deplasa ochii în plan vertical. Mușchii oblici asigură în principal rotația globilor oculari, astfel încât câmpurile vizuale să fie menținute în poziție verticală.

Căi neurale pentru controlul mișcărilor oculare. În **Figura 52-7** sunt ilustrați și nucleii trunchiului cerebral corespunzători nervilor cranieni III, IV și VI, precum și conexiunile pe care aceștia le realizează cu nervii periferici destinați mușchilor oculari. Sunt prezentate și interconexiunile între nucleii trunchiului cerebral, realizate prin intermediul tractului nervos denumit *fascicul longitudinal medial*. Fiecare dintre cele trei seturi de mușchi corespunzătoare fiecărui glob ocular este inervat *reciproc*, astfel încât un mușchi dintr-o pereche se relaxează atunci când celălalt se contractă.

Figura 52-8 ilustrează controlul cortical al aparatului oculomotor, evidențiind propagarea impulsurilor de la ariile vizuale ale cortexului occipital prin tracturile occipitotectal și occipitocolicular spre regiunile pretectală și coliculară superioară din trunchiul cerebral. De la nivelul ambelor regiuni, impulsurile pentru controlul oculomotor ajung la nucleii nervilor oculomotori din trunchiul cerebral. Sistemul oculomotor primește impulsuri puternice și de la centrii de control ai echilibrului corpului localizați în trunchiul cerebral (de la nucleii vestibulari pe calea fasciculului longitudinal medial).

MIȘCĂRILE OCULARE DE FIXARE

Probabil cele mai importante mișcări oculare sunt cele care determină „fixarea" privirii asupra unei regiuni restrânse din câmpul vizual. Mișcările de fixare sunt controlate de două mecanisme neuronale. Primul mecanism permite deplasarea voluntară a ochilor către obiectul care trebuie focalizat; acesta este denumit *mecanismul voluntar de fixare*. Al doilea este un mecanism involuntar care menține privirea fixată asupra obiectului după ce acesta a fost localizat; acesta este denumit *mecanismul involuntar de fixare*.

Mișcările voluntare de fixare sunt controlate de o arie corticală localizată bilateral în regiunile corticale premotorii ale lobilor frontali, după cum este ilustrat în **Figura 52-8**. Disfuncția sau distrugerea bilaterală a acestor arii anulează parțial sau total capacitatea unei persoane de a-și deplasa privirea de la un punct de fixare și orientarea privirii către un alt punct. În această situație este necesar ca persoana afectată să clipească sau să își acopere ochii cu palmele pentru scurt timp pentru a-și putea relua mișcările oculare.

În schimb, mecanismul de fixare care determină focalizarea privirii asupra unui obiect situat în câmpul vizual după identificarea acestuia, este controlat de *ariile secundare din cortexul occipital*, situate anterior de cortexul vizual primar. Când această arie de fixare este distrusă bilateral la un animal, acesta va avea dificultăți legate de menținerea privirii fixate asupra unui anumit punct sau va pierde complet această capacitate.

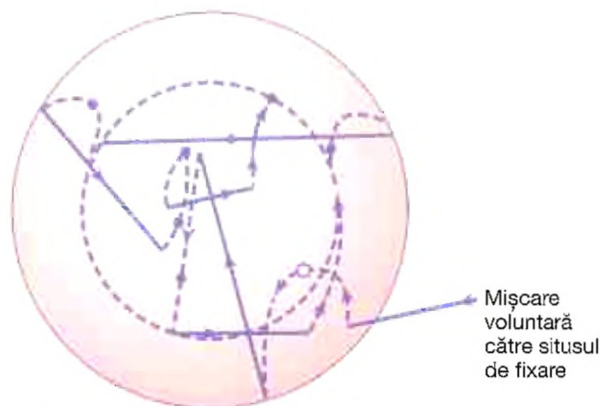


Figura 52-9. Mișcările unui punct luminos pe suprafața foveei. Se observă mișcările bruște ale globului ocular, care deplasează punctul luminos înapoi către centrul foveei de fiecare dată când acesta ajunge la marginea acestei zone. Liniile punctate reprezintă mișcările lente de deviație, iar liniile continue reprezintă mișcările bruște. (*Modificat după Whitteridge D: Central control of the eye movements. In: Field J, Magoun HW, Hall VE [eds]: Handbook of Physiology, vol 2, sec. 1. Washington, DC: American Physiological Society, 1960.*)

În rezumat, ariile corticale occipitale posterioare „involuntare" determină „fixarea" automată a ochilor asupra unui punct din câmpul vizual și astfel împiedică mișcarea imaginii pe retină. Pentru a debloca această fixare oculară, este necesară transmiterea unor semnale voluntare de la ariile corticale pentru controlul ocular „voluntar", localizate în regiunile corticale frontale.

Mecanismul fixării involuntare - rolul coliculilor superiori. Fixarea de tip involuntar discutată în secțiunea anterioară se realizează printr-un mecanism de feedback negativ care menține obiectul focalizat la nivelul foveei retinei. Ochii execută în mod normal trei tipuri de mișcări continue, însă aproape imperceptibile: (1) un *tremor permanent* cu o frecvență de 30-80 Hertzi, determinat de contracțiile succesive ale unităților motorii din mușchii oculari, (2) o *deplasare lentă* a globilor oculari într-o direcție sau alta și (3) *mișcări bruște* controlate de mecanismul involuntar de fixare.

Când un punct luminos este focalizat la nivelul foveei, mișcările oculare de tip tremor determină deplasarea rapidă înainte și înapoi pe suprafața conurilor a punctului respectiv, iar mișcările oculare lente produc deplasarea lentă a punctului la nivelul conurilor. De fiecare dată când punctul ajunge la marginea foveei, este activat un reflex care determină o mișcare bruscă a globilor oculari ce are ca efect deplasarea punctului înapoi spre centrul foveei. Prin urmare, un răspuns automat deplasează imaginea înapoi spre punctul central al vederii.

Aceste mișcări lente și rapide sunt ilustrate în **Figura 52-9**, în care liniile punctate indică alunecarea lentă a punctului luminos pe suprafața foveei, iar liniile continue indică mișcările bruște care împiedică imaginea să părăsească

foveea. Această capacitate involuntară de fixare dispare aproape în întregime prin distrugerea coliculilor superiori.

Mișcările sacadate ale ochilor - un mecanism pentru realizarea fixărilor succesive. Când scena vizuală se află în mișcare continuă prin fața ochilor, de exemplu în timp ce o persoană se află la bordul unui autovehicul aflat în mișcare, ochii fixează obiectele care se succed în câmpul vizual, trecând de la un obiect la altul cu o rată de 2-3 fixări pe secundă. Aceste deplasări succesive ale ochilor sunt denumite *sacade*, iar mișcările sunt denumite *mișcări opticokinetice* (de urmărire a unui obiect în mișcare). Sacadele sunt foarte rapide, astfel încât 10% din timp este alocat mișcării oculare, iar 90% din timp este alocat pentru fixarea obiectului. De asemenea, creierul suprimă imaginea vizuală în timpul sacadelor, astfel încât persoana nu este conștientă de mișcările oculare de la un punct la altul.

Mișcările sacadate în timpul cititului. În timpul cititului se produc de obicei câteva sacade ale ochilor pentru fiecare rând. În acest caz, scena vizuală nu se deplasează în fața ochilor, însă ochii sunt antrenați să realizeze sacadele succesive de-a lungul scenei vizuale pentru a extrage informațiile importante. Sacade similare se produc atunci când o persoană privește un tablou, cu excepția faptului că mișcările sacadate se realizează în direcție superioară, laterală, inferioară și în direcții oblice, succesiv, de la un punct al tabloului la altul, în mod repetat.

Fixarea obiectelor aflate în mișcare – „mișcarea de urmărire". Ochii pot rămâne fixați asupra unui obiect mobil, fenomen denumit *mișcare de urmărire*. Un mecanism cortical foarte dezvoltat detectează automat direcția de deplasare a unui obiect și ulterior induce rapid o mișcare direcționată similară a ochilor. De exemplu, în cazul în care un obiect are o mișcare oscilatorie pe verticală, asemănătoare unei unde, de câteva ori pe secundă, este posibil ca inițial ochii să nu poată fixa obiectul. Însă, după aproximativ o secundă, sunt inițiate mișcările sacadate prin care ochii încearcă urmărirea aproximativă a mișcării ondulante a obiectului. Apoi, după alte câteva secunde, mișcările oculare devin progresiv mai fine și ajung în final să urmărească cu exactitate mișcarea ondulantă a obiectului. Acest mecanism constituie capacitatea subconștientă automată a sistemului de urmărire a imaginii vizuale, cu înalt grad de dezvoltare, destinată controlului mișcărilor oculare.

Coliculii superiori sunt responsabili pentru întoarcerea ochilor și a capului către un stimul vizual. Un stimul vizual apărut brusc, localizat într-o regiune laterală a câmpului vizual, determină frecvent întoarcerea imediată a ochilor în direcția respectivă, inclusiv în cazul în care cortexul vizual este distrus. Această mișcare nu se realizează în cazul în care coliculii superiori au fost de asemenea distruși. Pentru a susține această funcție, diferite puncte de pe retină sunt reprezentate topografic în coliculii superiori într-o manieră similară cu cea din cortexul vizual primar, cu toate că acuratețea reprezentării este mai redusă. Chiar și așa, direcția principală a unei raze de lumină la nivelul retinei periferice este localizată de coliculi, iar impulsurile secundare sunt transmise spre nucleii oculomotori pentru a determina întoarcerea ochilor. Pentru a susține această mișcare direcțională a ochilor, coliculii superiori conțin reprezentări topografice ale sensibilităților somatice ale corpului și ale semnalelor acustice provenite de la receptorii auditivi.

Fibrele nervului optic cu traiect de la globii oculari la coliculi, responsabile pentru aceste mișcări rapide de întoarcere a ochilor, sunt ramuri ale fibrelor M cu conducere rapidă; una dintre ramuri ajunge la cortexul vizual iar cealaltă la coliculii superiori. Pe lângă faptul că determină întoarcerea ochilor spre un stimul vizual, coliculii superiori transmit impulsuri prin *fasciculul medial longitudinal* către alte niveluri ale trunchiului cerebral, pentru a determina întoarcerea completă a capului și uneori a întregului corp spre direcția stimulului. Alte tipuri de stimuli non-vizuali, de exemplu sunetele puternice sau lovirea laterală a corpului, determină de asemenea întoarcerea ochilor, a capului și a corpului însă numai în cazul în care coliculii superiori sunt indemni. Astfel, coliculii superiori exercită un rol global în orientarea ochilor, a capului și a corpului spre stimuli externi de natură vizuală, auditivă sau somatică.

„FUZIUNEA" IMAGINILOR VIZUALE DE LA CEI DOI OCHI

Pentru ca percepțiile vizuale să fie semnificative, imaginile vizuale provenite de la cei doi ochi *fuzionează* în mod normal între ele la nivelul „punctelor corespondente" ale celor două retine. Cortexul vizual are un rol important în fuziune. S-a menționat anterior în acest capitol faptul că punctele corespondente ale celor două retine transmit semnale vizuale spre straturi neuronale diferite ale corpului geniculat lateral, iar aceste semnale sunt transmise spre neuroni paraleli din cortexul vizual. Între acești neuroni corticali se produc interacțiuni care determină *excitație interferentă* la nivelul unor neuroni specifici când cele două imagini nu sunt „în concordanță" - sau altfel spus, nu „fuzionează" exact. Excitația asigură, probabil, transmiterea semnalului către aparatul oculomotor pentru a realiza convergența, divergența sau rotația ochilor, astfel încât fuziunea să fie restabilită. Când punctele corespondente ale celor două retine sunt în concordanță, stimularea neuronilor specifici „de interferență" din cortexul vizual dispare.

Mecanismul neural al stereoscopiei pentru aprecierea distanțelor până la obiecte

Datorită distanței de peste 5 centimetri între cei doi ochi, imaginile formate pe cele două retine nu sunt identice. Altfel spus, percepția vizuală a jumătății drepte a obiectului este mai mare la nivelul ochiului drept, iar cea a jumătății stângi a obiectului este mai mare la nivelul ochiului stâng, iar cu cât obiectul este mai aproape, cu atât devine mai mare discrepanța. Din acest motiv, chiar și atunci când imaginile

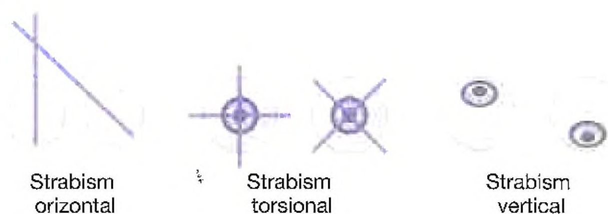


Figura 52-10. Principalele tipuri de strabism.

provenite de la cei doi ochi fuzionează, este imposibil ca toate punctele corespondente ale celor două imagini să fie simultan în concordanță deplină. Mai mult, cu cât obiectul se află mai aproape de ochi, cu atât mai mic este gradul de concordanță. Această neconcordanță stă la baza mecanismului neural al *stereoscopiei*, un mecanism important pentru aprecierea distanței față de obiecte situate în câmpul vizual până la maxim 60 de metri.

Mecanismul celular neuronal pentru stereoscopie se bazează pe faptul că unele dintre fibrele nervoase care fac legătura între cele două retine și cortexul vizual deviază cu 1-2 grade de fiecare parte a căii centrale. Ca urmare, unele căi optice de la cei doi ochi se află în concordanță exactă pentru obiecte localizate la 2 metri depărtare; un alt set de căi se află în concordanță pentru obiecte situate la 25 de metri distanță. Astfel, distanța este determinată în funcție de setul de căi care este excitat de gradul de concordanță sau neconcordanță. Fenomenul este numit *percepția profunzimii* și reprezintă o altă denumire pentru stereoscopie.

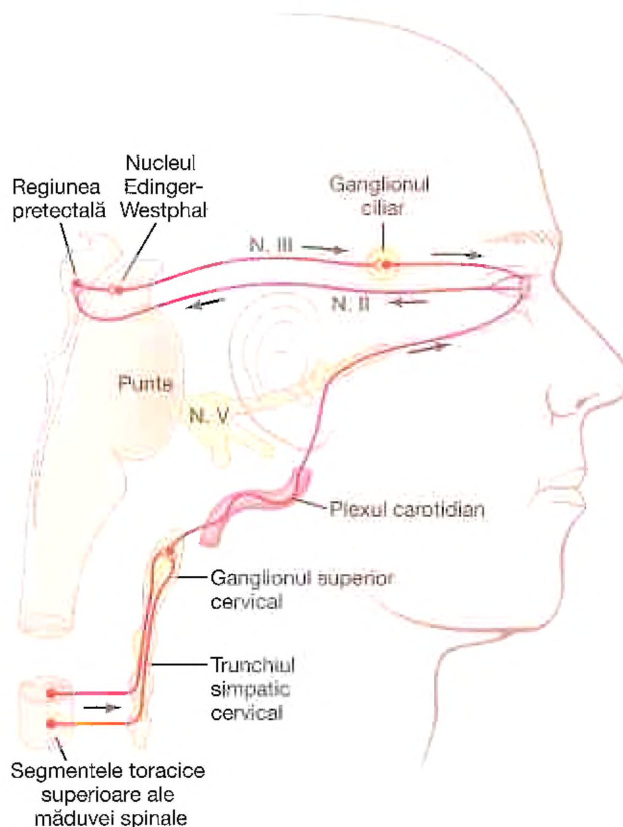


Figura 52-11. Inervația autonomă a globului ocular, fiind ilustrat de asemenea arcul reflex pentru reflexul pupilar la lumină *(Modificat după Ranson SW, Clark SL: Anatomy of the Nervous System: Its Development and Function, 10th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1959.)*

Strabismul – asimetria pozițională a globilor oculari

Strabismul, denumit și *vedere încrucișată*, constă în asimetria pozițională a globilor oculari, cu devierea acestora față de una sau mai multe coordonate vizuale – orizontală, verticală sau rotatorie – astfel încât fuziunea imaginilor la nivel cortical se realizează incomplet. Tipurile clasice de strabism sunt ilustrate în **Figura 52-10**: (1) *strabism orizontal*, (2) *strabism torsional* și (3) *strabism vertical*. Adeseori sunt întâlnite combinații între două sau toate cele trei tipuri de strabism.

Strabismul este cauzat adeseori de anomalii ale mecanismului de fuziune a imaginilor la nivelul sistemului vizual. Astfel, la copilul mic, în timpul efortului de a fixa ambii ochi asupra aceluiași obiect, unul dintre ochi fixează corespunzător iar celălalt nu, sau ambii ochi fixează corespunzător dar niciodată simultan. La scurt timp, se stabilesc tipare anormale ale mișcărilor conjugate ale globilor oculari, care se transmit la nivelul căilor neuronale de control, iar fuziunea imaginilor nu se realizează niciodată.

Suprimarea imaginii vizuale de la ochiul reprimat. La unii pacienți cu strabism, ochii fixează alternativ obiectul focalizat. La alții, numai un singur ochi este utilizat în permanență, iar celălalt ochi devine reprimat și nu este niciodată utilizat pentru vederea precisă. Acuitatea vizuală a ochiului reprimat se dezvoltă doar în mică măsură și rămâne uneori la valoarea de 20/400 sau mai mică. În cazul în care ochiul dominant este acoperit, vederea ochiului reprimat se dezvoltă numai în mică măsură la adulți, în timp ce la copiii mici dezvoltarea este mai mare. Aceasta demonstrează faptul că acuitatea vizuală este înalt dependentă de dezvoltarea adecvată a conexiunilor sinaptice dintre globii oculari și sistemul nervos central. Din punct de vedere anatomic, numărul conexiunilor neuronale este diminuat în ariile cortexului vizual care în mod normal ar primi semnale de la ochiul reprimat.

CONTROLUL AUTONOM AL ACOMODĂRII ȘI AL DIAMETRULUI PUPILAR

INERVAȚIA AUTONOMĂ A GLOBILOR OCULARI

Globul ocular este inervat atât de fibre nervoase parasimpatice cât și simpatice, după cum este ilustrat în **Figura 52-11**. Fibrele preganglionare parasimpatice au originea *în nucleul Edinger-Westphal* (componenta viscerală a nervului cranian III) și intră în componența *nervului cranian III*, având traiect către *ganglionul ciliar*, localizat imediat posterior de globul

ocular. La acest nivel, fibrele preganglionare fac sinapsă cu neuroni parasimpatici postganglionari, care trimit fibre prin *nervii ciliari* către globul ocular. Acești nervi stimulează (1) mușchiul ciliar care controlează focalizarea cristalinului și (2) sfincterul irisului, care contractă pupila.

Inervația simpatică a globului ocular are originea în *celulele cornului intermediolateral* al primului segment toracic al măduvei spinării. De la acest nivel, fibrele simpatice pătrund în lanțul simpatic și au traiect ascendent spre *ganglionul cervical superior*, unde fac sinapsă cu neuronii postganglionari. Fibrele simpatice postganglionare ale acestor neuroni se distribuie de-a lungul arterei carotide și ulterior de-a lungul arterelor cu calibru progresiv mai redus, până când ajung la nivelul globilor oculari. Aici, fibrele simpatice inervează fibrele radiare ale irisului (care dilată pupila), precum și unii dintre mușchii extrinseci ai globului ocular, situație care va fi discutată în relație cu sindromul Horner.

CONTROLUL ACOMODĂRII (FOCALIZAREA IMAGINII PE RETINĂ)

Mecanismul de acomodare - sau procesul de adaptare a sistemului optic prin care este menținută o imagine clară - este esențial pentru un nivel ridicat al acuității vizuale. Acomodarea se realizează prin contracția sau relaxarea mușchiului ciliar. Contracția determină creșterea puterii de refracție a cristalinului, după cum este explicat în Capitolul 50, iar relaxarea determină reducerea puterii de refracție. Dar care este mecanismul de ajustare a acomodării pentru a asigura o focalizare clară în permanență?

Acomodarea cristalinului este reglată printr-un mecanism de feedback negativ care ajustează automat puterea de refracție a cristalinului pentru a obține cel mai înalt grad de acuitate vizuală. Când vederea este deviată de la un obiect situat la distanță la unul apropiat, acomodarea cristalinului pentru asigurarea unei acuități vizuale maxime se realizează în mai puțin de 1 secundă. Cu toate că mecanismul precis de control pentru focalizarea atât de rapidă și de exactă nu este cunoscut, unele dintre caracteristicile identificate sunt următoarele.

În primul rând, atunci când se modifică distanța față de punctul de fixare, cristalinul se adaptează într-o fracțiune de secundă, pentru a atinge o nouă stare de focalizare. În al doilea rând, variația puterii de acomodare în direcția corectă este ajutată de diferite indicii:

1. *Aberația cromatică.* Cu alte cuvinte, radiațiile luminoase de culoare roșie sunt focalizate ușor posterior în comparație cu cele de culoare albastră, deoarece acestea din urmă sunt deviate de cristalin într-o măsură mai mare. Se pare că globii oculari au capacitatea de a detecta care dintre aceste două tipuri de radiații luminoase sunt mai bine focalizate, iar acest indiciu furnizează informații mecanismului de acomodare, care determină modificarea curburii cristalinului într-un sens sau altul.
2. Când privirea este fixată asupra unui obiect apropiat, se realizează convergența oculară. *Mecanismele neurale pentru convergență determină un semnal simultan care amplifică puterea de convergență a cristalinului.*
3. *Deoarece foveea este situată într-o depresiune ușoară a retinei, claritatea focalizării imaginii în centrul foveei este diferită de claritatea focalizării la periferia acesteia.* S-a sugerat că această diferență oferă de asemenea indicii despre sensul în care trebuie modificat gradul de acomodare a cristalinului.
4. A fost stabilit faptul că *în permanență gradul de acomodare a cristalinului oscilează ușor*, cu o frecvență de până la două ori pe secundă. Imaginea devine mai clară atunci când oscilația acomodării cristalinului se modifică în direcția corectă și devine mai neclară când aceasta se modifică în direcție greșită. Aceasta constituie un indiciu rapid pentru modul în care este necesară modificarea curburii cristalinului pentru a asigura focalizarea optimă.

Regiunile corticale care controlează reflexele de acomodare sunt foarte asemănătoare cu cele implicate în controlul mișcărilor de fixare oculară. Analiza semnalelor vizuale se realizează în ariile corticale Brodmann 18 și 19, iar impulsurile motorii sunt transmise mușchiului ciliar prin aria pretectală a trunchiului cerebral, apoi prin nucleul Edinger-Westphal, iar în final prin fibre nervoase parasimpatice la globii oculari.

CONTROLUL DIAMETRULUI PUPILAR

Stimularea nervilor parasimpatici determină și contracția mușchiului sfincter pupilar, urmată de reducerea diametrului pupilar; fenomenul este numit *mioză*. Invers, stimularea nervilor simpatici excită fibrele radiale ale irisului și determină dilatație pupilară, fenomen numit *midriază*.

Reflexul pupilar fotomotor. Când lumina pătrunde în ochi, pupila își micșorează diametrul, iar reacția este numită *reflex pupilar fotomotor*. Calea neuronală pentru acest reflex este ilustrată de săgețile negre din regiunea superioară a **Figurii 52-11**. Când lumina ajunge la nivelul retinei, câteva dintre impulsurile generate sunt transmise pe calea nervilor optici la nucleii pretectali. De la acest nivel, impulsuri secundare sunt conduse la *nucleul Edinger-Westphal* și în final retrograd pe calea *nervilor parasimpatici* pentru a determina pupiloconstricția. În mod contrar, la întuneric, reflexul este inhibat, rezultatul fiind dilatarea pupilei.

Reflexul pupilar la lumină contribuie la adaptarea extrem de rapidă a ochilor la variațiile radiațiilor luminoase, după cum este explicat în Capitolul 51. Diametrul pupilar poate varia între valoarea minimă de 1,5 milimetri și valoarea maximă de 8 milimetri. Astfel, deoarece intensitatea luminii la nivelul retinei crește direct proporțional cu pătratul diametrului pupilar, intervalul de adaptare la lumină și întuneric poate varia datorită reflexului pupilar cu o frecvență

de 30 la 1 altfel spus, se poate obține o variație de până la 30 de ori a cantității de lumină care pătrunde în ochi.

Reflexele sau reacțiile pupilare în cazul afectării sistemului nervos central. Unele afecțiuni ale sistemului nervos central împiedică transmiterea pe cale nervoasă a semnalelor vizuale de la retină la nucleul Edinger-Westphal, astfel încât reflexele pupilare sunt abolite. Întreruperea căilor reflexelor pupilare este întâlnită frecvent în afecțiuni precum *sifilisul sistemului nervos central*, *alcoolismul* sau *encefalita*. Această întrerupere se realizează de obicei în regiunea pretectală a trunchiului cerebral, dar poate fi și consecința distrugerii unor fibre mici ale nervilor optici.

Fibrele nervoase terminale ale căii care traversează aria pretectală spre nucleul Edinger-Westphal sunt în cea mai mare parte de tip inhibitor. Când efectul inhibitor al acestora este abolit, nucleul devine activ în mod cronic, astfel încât pupilele rămân contractate și în plus devin incapabile de a răspunde la stimuli luminoși.

Cu toate acestea, poate exista un grad redus de constricție pupilară în cazul în care nucleul Edinger-Westphal este stimulat pe altă cale. De exemplu, când ochii sunt focalizați asupra unui obiect situat în apropiere, semnalele care determină acomodarea cristalinului și cele care determină convergența globilor oculari pot produce totodată și un grad ușor de constricție pupilară. Acest fenomen este denumit *reacție pupilară la acomodare*. Pupila care nu răspunde la lumină dar care răspunde la acomodare și are un diametru foarte mic (*pupilă Argyll Robertson*), constituie un semn important în diagnosticul bolilor sistemului nervos central precum sifilisul.

Sindromul Horner. Există situații în care căile nervoase simpatice care asigură inervația globilor oculari sunt întrerupte. Întreruperea se realizează frecvent la nivelul lanțului simpatic cervical și determină instalarea afecțiunii clinice denumite *sindrom Horner*, caracterizat prin următoarele: în primul rând, din cauza întreruperii fibrelor simpatice care inervează mușchiul dilatator pupilar, pupila rămâne într-o stare permanentă de constricție, având un diametru mai mic în comparație cu pupila controlaterală. În al doilea rând, este prezent un grad de ptoză palpebrală (căderea pleoapei superioare), deoarece în perioada de veghe pleoapa superioară este menținută în mod normal ridicată și prin contracția fibrelor sale musculare netede, asigurată de nervii simpatici. Ca urmare, distrugerea inervației simpatice determină imposibilitatea deschiderii largi, normale, a pleoapei superioare. În al treilea rând, se produce dilatarea persistentă a vaselor sangvine de la nivelul feței și capului de partea ipsilaterală cu leziunea. În al patrulea rând, ca rezultat al denervării simpatice, se instalează anhidroza (abolirea sudorației) la nivelul feței și capului de partea ipsilaterală cu leziunea.

Bibliografie

Bridge H, Cumming BG: Representation of binocular surfaces by cortical neurons. Curr Opin Neurobiol 18:425, 2008.

Calkins DJ: Age-related changes in the visual pathways: blame it on the axon. Invest Ophthalmol Vis Sci 54:ORSF37, 2013.

Espinosa JS, Stryker MP: Development and plasticity of the primary visual cortex. Neuron 75:230, 2012.

Gilbert CD, Li W: Top-down influences on visual processing. Nat Rev Neurosci 14:350, 2013.

Harris KD, Mrsic-Flogel TD: Cortical connectivity and sensory coding. Nature 503:51, 2013.

Hikosaka O, Takikawa Y, Kawagoe R: Role of the basal ganglia in the control of purposive saccadic eye movements. Physiol Rev 80:953, 2000.

Ibbotson M, Krekelberg B: Visual perception and saccadic eye movements. Curr Opin Neurobiol 21:553, 2011.

Katzner S, Weigelt S: Visual cortical networks: of mice and men. Curr Opin Neurobiol 23:202, 2013.

Kingdom FA: Perceiving light versus material. Vision Res 48:2090, 2008.

Krauzlis RJ, Lovejoy LP, Zénon A: Superior colliculus and visual spatial attention. Annu Rev Neurosci 36:165, 2013.

Martinez-Conde S, Macknik SL, Hubel DH: The role of fixational eye movements in visual perception. Nat Rev Neurosci 5:229, 2004.

Martinez-Conde S, Otero-Millan J, Macknik SL: The impact of microsaccades on vision: towards a unified theory of saccadic function. Nat Rev Neurosci 14:83, 2013.

Munoz DP, Everling S: Look away: the anti-saccade task and the voluntary control of eye movement. Nat Rev Neurosci 5:218, 2004.

Nassi JJ, Callaway EM: Parallel processing strategies of the primate visual system. Nat Rev Neurosci 10:360, 2009.

Parker AJ: Binocular depth perception and the cerebral cortex. Nat Rev Neurosci 8:379, 2007.

Peelen MV, Downing PE: The neural basis of visual body perception. Nat Rev Neurosci 8:636, 2007.

Analizatorul auditiv

Acest capitol descrie mecanismele prin care urechea recepționează undele sonore, diferențiază frecvențele acestora și transmite informații auditive către sistemul nervos central, la nivelul căruia sunt descifrate semnificațiile acestora.

MEMBRANA TIMPANICĂ ȘI SISTEMUL OSICULAR

CONDUCEREA VIBRAȚIILOR SONORE PRIN SISTEMUL OSICULAR (DE LA MEMBRANA TIMPANICĂ LA COHLEE)

În **Figura 53-1** sunt ilustrate *membrana timpanică* (denumită *timpan*) și cele trei *oscioare auditive*, care conduc vibrația sonoră de la membrana timpanică, prin urechea medie, până la nivelul *cohleei* (urechea internă). *Ciocanul* este atașat de membrana timpanică prin *mânerul* acestuia, iar de *nicovală* prin intermediul unor ligamente mici, astfel încât mișcarea ciocanului antrenează și mișcarea nicovalei. Extremitatea opusă a nicovalei se articulează cu corpul *scăriței*, iar *talpa* scăriței se sprijină pe *labirintul membranos* al cohleei, în dreptul *ferestrei ovale*.

Extremitatea mânerului ciocanului este atașată la centrul membranei timpanice, iar acest punct de atașare este tracționat constant de *mușchiul tensor al timpanului*, care menține membrana timpanică în tensiune. Aceasta permite transmiterea spre lanțul de oscioare a vibrațiilor sonore din *orice* regiune a membranei timpanice, ceea ce nu s-ar putea realiza în cazul în care membrana nu ar fi în tensiune.

Oscioarele urechii medii sunt susținute de ligamente într-o manieră în care ciocanul și nicovala acționează asemeni unei pârghii unice cu punctul de sprijin localizat în vecinătatea marginii membranei timpanice.

Datorită articulației cu nicovala, scărița se deplasează spre fereastra ovală și exercită presiune asupra lichidului cohlear situat de partea opusă a acesteia de fiecare dată când membrana timpanică se deplasează spre interior; de asemenea, scărița efectuează o mișcare de retragere atunci când ciocanul se deplasează spre exterior.

Maximizarea transferului energiei acustice realizată de sistemul osicular (gradul de corespondență a impedanței acustice). Amplitudinea mișcării bazei scăriței la fiecare vibrație sonoră reprezintă doar trei 3/4 din amplitudinea mișcării mânerului ciocanului. Astfel, sistemul osicular nu amplifică distanța pe care se deplasează scărița. În realitate sistemul reduce distanța, însă crește *forța* mișcării de aproximativ 1,3 ori. În plus, suprafața membranei timpanice este de aproximativ 55 mm^2, în timp ce suprafața scăriței este, în medie, de 3,2 mm^2. Diferența dintre suprafețe, corespunzătoare unui raport de 1:17, precum și raportul de 1,3 prezent la nivelul pârghiei, conduc la exercitarea asupra lichidului cohlear a unei *forțe totale* de 22 de ori mai mare decât cea exercitată de undele sonore asupra membranei timpanice. Deoarece lichidul are o inerție mult mai mare decât aerul, este evident că pentru producerea unor vibrații în lichid este necesară o forță mai mare. Astfel, membrana timpanică și sistemul osicular asigură o *corespondență a impedanței* între undele sonore din aer și vibrațiile sonore din lichidul cohlear. Această corespondență este de aproximativ 50-75% din valoarea optimă pentru undele sonore cu frecvență între 300 și 3000 de hertzi, ceea ce permite utilizarea celei mai mari părți a energiei undelor sonore.

În absența sistemului osicular și a membranei timpanice, undele sonore se deplasează direct prin aerul prezent la nivelul urechii medii și pătrund în cohlee la nivelul ferestrei ovale. Sensibilitatea auditivă este însă mai mică cu 15-20 decibeli în comparație cu transmiterea osiculară - ceea ce este echivalent cu reducerea intensității normale a vorbirii până la vorbirea în șoaptă, abia perceptibilă.

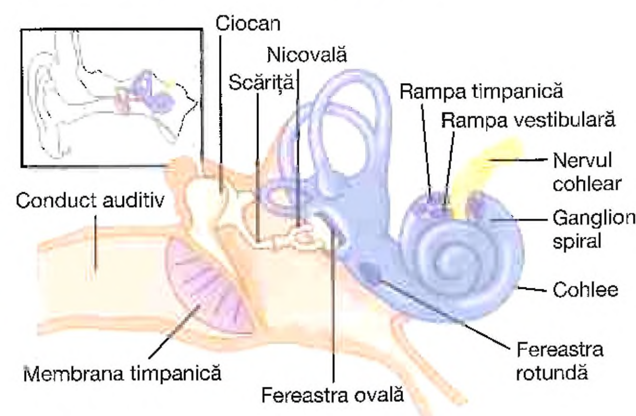


Figura 53-1. Membrana timpanică, sistemul osicular al urechii medii și urechea internă.

Atenuarea sunetului prin contracția mușchiului tensor al timpanului și a mușchiului scăriței (stapedius). Transmiterea unor sunete puternice prin sistemul osicular la nivelul sistemului nervos central induce, după o perioadă de latență de numai 40-80 milisecunde, un reflex care determină contracția *mușchiului scăriței* și într-o mai mică măsură a *mușchiului tensor al timpanului*. Mușchiul tensor al timpanului tracționează mânerul ciocanului spre interior, în timp ce mușchiul scăriței împinge scărița spre exterior. Aceste două forțe sunt opuse și astfel determină creșterea în ansamblu a rigidității sistemului osicular, ceea ce reduce semnificativ transmiterea sunetelor cu frecventă joasă, în special a celor cu frecvență mai mică de 1000 Hz.

Acest *reflex de atenuare* poate reduce intensitatea transmiterii sunetelor cu frecvență joasă cu până la 30-40 decibeli, ceea ce este echivalent cu diferența dintre vorbirea cu voce tare și vorbirea în șoaptă. Funcția acestui mecanism este dublă: *protejează* cohleea de efectul nociv al vibrațiilor generate de sunetele foarte puternice și *maschează* sunetele cu frecvență joasă în mediile zgomotoase. Astfel, este îndepărtată o mare parte a zgomotului de fond, ceea ce permite persoanei să se concentreze asupra sunetelor cu frecvență mai mare de 1000 Hz, deoarece informațiile cele mai importante transmise de vocea umană au frecvențe peste acest prag.

O altă funcție a mușchiului tensor al timpanului și a mușchiului scăriței este de a reduce sensibilitatea auditivă a unei persoane la nivelul propriei vorbiri. Acest efect este indus de impulsuri nervoase colaterale transmise acestor mușchi în momentul în care creierul activează mecanismul vorbirii.

CONDUCEREA OSOASĂ A VIBRAȚIILOR SONORE

Deoarece, în urechea internă, *cohleea* este localizată într-o cavitate a osului temporal denumită *labirint osos*, vibrațiile cutiei craniene pot produce vibrații ale lichidului cohlear. Ca urmare, în condiții adecvate, o persoană poate percepe sunetul produs de plasarea unui diapazon sau a unui dispozitiv electronic ce vibrează la nivelul oricărei proeminențe osoase a cutiei craniene, în special la nivelul procesului mastoid. Energia prezentă în vibrațiile sonore puternice din aer nu este însă suficientă pentru stimularea auzului prin conducere osoasă, cu excepția situațiilor în care un dispozitiv special electromecanic pentru amplificarea sunetului este aplicat pe os.

COHLEEA

ANATOMIA FUNCȚIONALĂ A COHLEEI

Cohleea constă dintr-un canal spiral semicircular (format din două spire și jumătate), ilustrat în **Figura 53-1** și în secțiune transversală în **Figurile 53-2** și **53-3**. Este alcătuită din trei canale semicirculare alăturate: (1) *rampa vestibulară*,

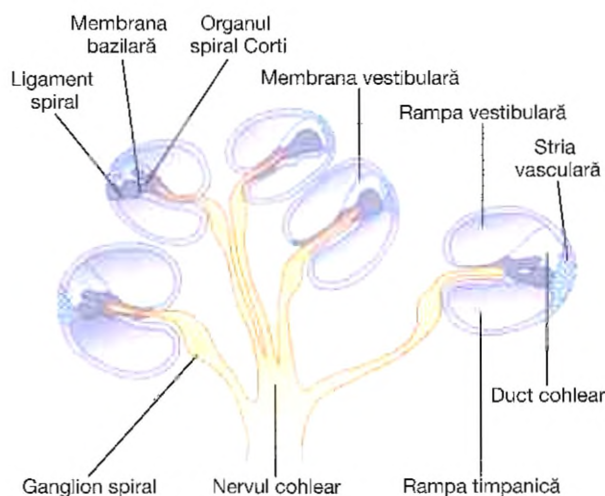


Figura 53-2. Cohleea. *(Modificat după Drake RL, Vogl AW, Mitchell AWM: Gray's Anatomy for Students, ed 2, Philadelphia, 2010, Elsevier.)*

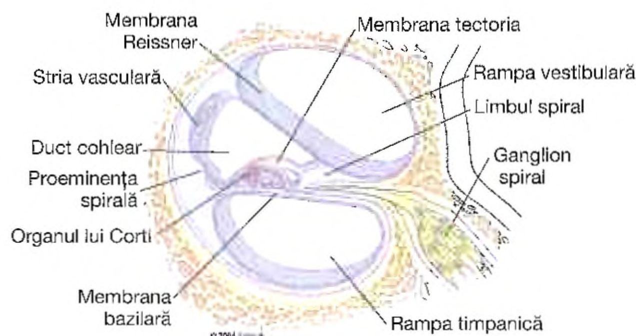


Figura 53-3. Secțiune la nivelul uneia dintre spirele cohleei.

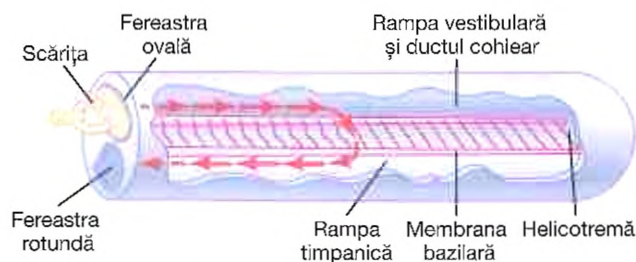


Figura 53-4. Deplasarea lichidului cohlear consecutivă deplasării anterioare a scăriței.

(2) *ductul cohlear* și (3) *rampa timpanică*. Rampa vestibulară și ductul cohlear sunt separate între ele de *membrana Reissner* (denumită și *membrană vestibulară*), ilustrată în **Figura 53-3**. Rampa timpanică și ductul cohlear sunt separate între ele de *membrana bazilară*. Pe suprafața membranei bazilare se găsește *organul Corti*, care conține o serie de celule sensibile la stimuli electromecanici, denumite *celule ciliate*. Aceste celule reprezintă receptorii care generează impulsuri nervoase ca răspuns la vibrațiile sonore.

Figura 53-4 ilustrează sub forma unei diagrame componentele funcționale ale cohleei despiralate, care au rol

în conducerea vibrațiilor sonore. În primul rând, se observă că membrana Reissner lipsește din această figură. Această membrană este atât de subțire și ușor de deplasat, încât nu blochează pasajul vibrațiilor sonore de la rampa vestibulară către ductul cohlear. Din acest motiv, din punct de vedere al conducerii sunetului prin mediu lichid, rampa vestibulară și ductul cohlear sunt considerate a fi o singură cameră. (Importanța membranei Reissner este de a menține un tip special de lichid în ductul cohlear, acesta fiind necesar pentru funcționarea normală a celulelor ciliate cu rol de receptori auditivi, după cum va fi discutat ulterior în acest capitol).

Vibrațiile sonore pătrund în rampa vestibulară la nivelul ferestrei ovale, fiind transmise de la baza scăriței. Aceasta acoperă fereastra ovală și este conectată cu marginile ei printr-un ligament inelar lax, astfel încât se poate deplasa spre interior și spre exterior sub influența vibrațiilor sonore. Mișcările spre interior determină deplasarea spre anterior a lichidului prin rampa vestibulară și ductul cohlear, iar mișcările spre exterior determină deplasarea lichidului în sens opus.

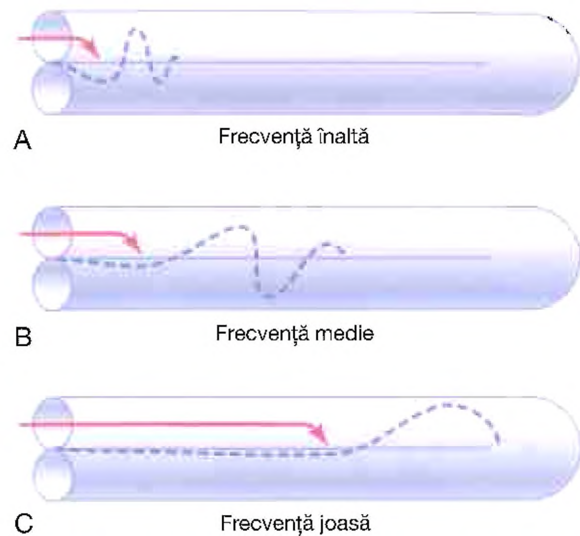


Figura 53-5. Unde transmise de-a lungul membranei bazilare, pentru sunete cu frecvență înaltă, medie și joasă.

Membrana bazilară și rezonanța la nivelul cohleei. Membrana bazilară este o membrană fibroasă care separă ductul cohlear de rampa timpanică. Ea conține între 20.000 și 30.000 de *fibre bazilare* care se proiectează de la axul osos al cohleei, *columela*, spre peretele extern. Aceste fibre sunt structuri rigide, elastice, asemănătoare trestiei, fiind fixate la nivelul capetelor bazale în structura osoasă centrală a cohleei (columela), însă nu sunt fixate la nivelul capetelor distale, acestea fiind cuprinse în membrana bazilară laxă. Deoarece fibrele sunt rigide și au o extremitate liberă, acestea pot vibra asemenea unei armonice.

Lungimile fibrelor bazilare *cresc* progresiv începând de la baza cohleei, din apropierea ferestrei ovale, spre apex, de la aproximativ 0,04 mm în apropierea ferestrelor ovală și rotundă până la 0,5 mm la vârful cohleei (helicotrema), ceea ce reprezintă o creștere de 12 ori a lungimii.

Diametrele fibrelor *scad* însă de la fereastra ovală spre helicotremă, astfel încât grosimea acestora scade de peste 100 de ori. Ca rezultat, fibrele mai rigide și mai scurte din apropierea ferestrei ovale vibrează cel mai bine la frecvențe foarte înalte, în timp ce fibrele lungi și flexibile din apropierea vârfului cohleei vibrează cel mai bine la frecvențe joase.

Astfel, *rezonanța la frecvențe înalte* a membranei bazilare se produce în apropierea bazei acesteia, acolo unde undele sonore pătrund în cohlee prin fereastra ovală. *Rezonanța la frecvențe joase* se produce însă în apropierea helicotremei, în principal datorită rigidității mai reduse a fibrelor, dar și datorită creșterii cantității de fluid care trebuie să vibreze de-a lungul ductului cohlear.

TRANSMITEREA UNDELOR SONORE PRIN COHLEE – „PROPAGAREA UNDEI"

Când baza scăriței se deplasează spre interior, în direcția ferestrei *ovale*, fereastra *rotundă* devine proeminentă spre exterior, deoarece cohleea este delimitată numai de pereți osoși. Efectul inițial al unei unde sonore care pătrunde prin fereastra ovală este reprezentat de deplasarea membranei bazilare a cohleei în direcția ferestrei rotunde. Însă, tensiunea elastică care se acumulează în fibrele bazilare, pe măsură ce acestea sunt deviate către fereastra rotundă, inițiază o undă la nivelul fluidului, care se deplasează de-a lungul membranei bazilare spre helicotremă. În **Figura 53-5A** este ilustrată deplasarea unei unde cu frecvență înaltă la nivelul membranei bazilare; în **Figura 53-5B** este ilustrată deplasarea unei unde cu frecvență medie; iar în **Figura 53-5C** deplasarea unei unde cu frecvență foarte joasă. Deplasarea undei de-a lungul membranei bazilare este comparabilă cu deplasarea unei unde de presiune de-a lungul pereților arteriali, fenomen discutat în Capitolul 15; de asemenea, poate fi comparată cu o undă care se deplasează pe suprafața unui lac.

Tiparul de vibrație al membranei bazilare pentru sunete cu diferite frecvențe. **Figura 53-5** prezintă diverse tipare de transmitere pentru unde sonore cu frecvențe diferite. Fiecare undă este relativ slabă inițial, însă devine puternică atunci când atinge regiunea membranei bazilare care are frecvență naturală de rezonanță egală cu frecvența sunetului respectiv. În acest punct, membrana bazilară poate vibra atât de ușor încât energia undei este disipată. În consecință, unda dispare în acest punct și nu mai parcurge restul distanței. Astfel, o undă cu frecvență înaltă străbate numai o distanță scurtă de-a lungul membranei bazilare până când atinge punctul de rezonanță, după care dispare; o undă cu frecvență medie parcurge numai aproximativ jumătate din distanță și ulterior dispare; iar o undă cu frecvență foarte joasă se deplasează pe întreaga distanță a membranei.

În mod caracteristic, unda se propagă cu viteză mare la nivelul porțiunii inițiale a membranei bazilare, însă devine progresiv mai lentă pe măsură ce avansează în cohlee. Cauza

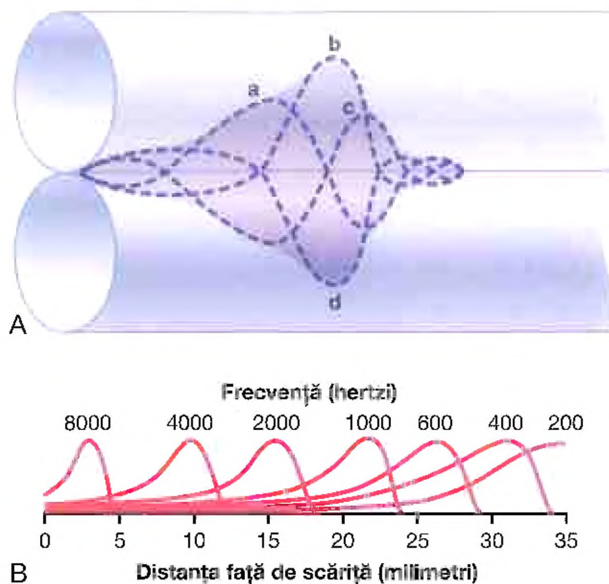


Figura 53-6. A. Tiparul amplitudinilor de vibrație a membranei bazilare pentru un sunet cu frecvență medie. **B.** Tiparele amplitudinilor de vibrație pentru sunete cu frecvențe între 200 și 8000 Hz, observându-se la nivelul membranei bazilare punctele de amplitudine maximă asociate diferitelor frecvențe.

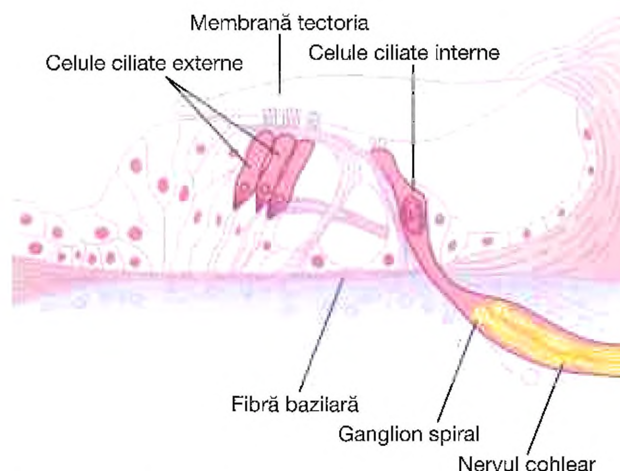


Figura 53-7. Organul Corti, observându-se în special celulele ciliate și membrana tectoria, care exercită presiune asupra stereocililor proiectați superior.

acestui fenomen este reprezentată de coeficientul ridicat de elasticitate al fibrelor bazilare din apropierea ferestrei ovale, care scade progresiv pe măsură ce unda avansează de-a lungul membranei bazilare. Această transmitere rapidă inițială a undei permite sunetelor cu frecvență înaltă să ajungă suficient de departe în cohlee pentru a se dispersa și a se separa unele de altele la nivelul membranei bazilare. În absența acestui mecanism, toate undele cu frecvență înaltă ar fi aglomerate în primii milimetrii ai membranei bazilare, iar diferențierea între frecvențele lor nu ar mai fi posibilă.

Tiparul amplitudinii vibrațiilor membranei bazilare. Curbele întrerupte din **Figura 53- 6A** ilustrează poziția unei unde sonore la nivelul membranei bazilare atunci când scărița este (a) deplasată complet spre interior, (b) a revenit la punctul neutru, (c) este deplasată complet spre exterior și (d) s-a deplasat din nou spre punctul neutru, însă sensul deplasării este spre interior. Aria întunecată din jurul acestor unde indică gradul vibrației membranei bazilare în timpul unui ciclu complet de vibrație. Aceasta reprezintă *tiparul amplitudinii vibrației* membranei bazilare pentru această frecvență sonoră particulară.

În **Figura 53-6B** sunt ilustrate tiparele amplitudinii vibrației pentru diferite frecvențe, demonstrând faptul că amplitudinea maximă pentru sunetele cu frecvență de 8000 Hz este atinsă în apropierea bazei cohleei, în timp ce pentru frecvențele mai mici de 200 Hz este atinsă la apexul membranei bazilare, în apropierea helicotremei, unde rampa vestibulară comunică cu rampa timpanică.

Metoda principală prin care frecvențele sonore sunt diferențiate între ele se bazează pe „zona" de stimulare maximă a fibrelor nervoase din organul Corti, care este localizat pe membrana bazilară, după cum este explicat în secțiunea următoare.

FUNCȚIA ORGANULUI CORTI

Organul Corti, prezentat în **Figurile 53-3** și **53-7**, este organul receptor care generează impulsuri nervoase ca răspuns la vibrațiile membranei bazilare. Se observă că organul Corti este localizat pe suprafața fibrelor bazilare și a membranei bazilare. Receptorii senzoriali propriu-ziși din organul Corti sunt două tipuri diferite de neuroni specializați denumiți *celule ciliate* - un singur șir de *celule ciliate interne*, care conține aproximativ 3500 celule având fiecare diametrul de aproximativ 12 microni și trei sau patru șiruri de *celule ciliate externe* care conțin aproximativ 12.000 de celule cu diametrul de numai aproximativ 8 microni fiecare. Bazele și fețele laterale ale celulelor ciliate fac sinapsă cu o rețea de terminații nervoase cohleare. Între 90 și 95% dintre aceste terminații nervoase sunt dispuse la nivelul celulelor ciliate interne, ceea ce evidențiază importanța specială a acestora pentru detectarea sunetului.

Fibrele nervoase stimulate de celulele ciliate ajung la *ganglionul spiral Corti*, localizat în columela (centrul) cohleei. Axonii neuronilor ganglionului spiral - aproximativ 30.000 - formează *nervul cohlear* care are traiect spre sistemul nervos central, la nivelul regiunii superioare a bulbului. Relația organului Corti cu ganglionul spiral și cu nervul cohlear este ilustrată în **Figura 53-2**.

Stimularea celulelor ciliate. Proiecțiile de la suprafața celulelor ciliate, ilustrate în **Figura 53-7**, sunt denumite *stereocili*, iar terminațiile lor vin în contact cu suprafața *membranei tectoria* (situată deasupra stereocililor din ductul cohlear) sau sunt inserate în aceasta. Aceste celule ciliate sunt asemănătoare celulelor ciliate localizate în maculă și la nivelul crestelor ampulare ale aparatului vestibular, prezentate

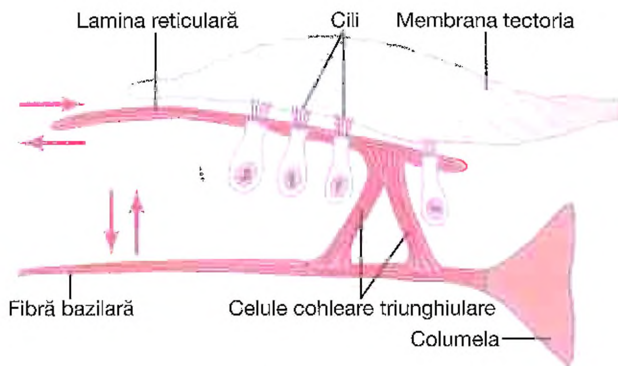


Figura 53-8. Stimularea celulelor ciliate realizată de mișcările repetate ale stereocililor proiectați în stratul de gel care tapetează membrana tectoria.

în Capitolul 56. Îndoirea cililor într-un sens depolarizează celulele ciliate, iar îndoirea în sensul opus le hiperpolarizează. Aceste fenomene stimulează fibrele nervului cohlear care fac sinapsă cu baza celulelor ciliate.

Figura 53-8 ilustrează mecanismul prin care vibrația membranei bazilare stimulează terminațiile celulelor ciliate. Extremitățile externe ale celulelor ciliate sunt fixate ferm într-o structură rigidă alcătuită dintr-o lamă plată, denumită *lamina reticulară*, susținută de *celulele cohleare triunghiulare*, atașate strâns la fibrele bazilare. Fibrele bazilare, celulele cohleare și lamina reticulară se deplasează asemenea unei unități compacte.

Ascensionarea fibrelor bazilare ridică lamina reticulară și o deplasează simultan spre *interior*, către columelă. Ulterior, când membrana bazilară coboară, lamina reticulară se deplasează în jos și spre *exterior*. Mișcarea spre interior și spre exterior a laminei reticulare determină deplasarea stereocililor celulelor ciliate pe suprafața membranei tectoria și deformarea lor consecutivă. Astfel, celulele ciliate sunt stimulate de fiecare dată când membrana bazilară vibrează.

Impulsurile auditive sunt transmise în principal de celulele ciliate interne. Cu toate că celulele ciliate externe sunt de 3-4 ori mai numeroase decât celulele ciliate interne, aproximativ 90% dintre fibrele nervoase auditive sunt stimulate de celulele interne și nu de cele externe. Totuși, în cazul în care celulele externe sunt lezate, iar celulele interne rămân complet funcționale, se pierde o mare parte a acuității auditive. Din acest motiv, a fost propusă ipoteza conform căreia celulele ciliate externe controlează sensibilitatea celulelor ciliate interne la diferite frecvențe sonore, fenomen denumit „acordarea" sistemului receptor. Acest concept este susținut de faptul că numeroase fibre nervoase retrograde au traiect de la trunchiul cerebral până în vecinătatea celulelor ciliate externe. Stimularea acestor fibre nervoase poate determina scurtarea celulelor ciliate externe și probabil modificarea gradului de rigiditate al acestora. Aceste efecte sugerează existența unui mecanism nervos retrograd care reglează sensibilitatea auditivă la diferite frecvențe sonore, mecanism activat prin intermediul celulelor ciliate externe.

Potențialele de receptor ale celulelor ciliate și stimularea fibrelor nervului cohlear. Stereocilii (care proemină la suprafața celulelor ciliate) sunt structuri rigide, deoarece au un schelet proteic inflexibil individual. Fiecare celulă ciliată are aproximativ 100 de stereocili la nivelul platoului apical. Aceștia devin progresiv mai lungi în regiunea celulei ciliate situată la distanță de columelă, iar vârfurile stereocililor mai scurți sunt atașate prin filamente subțiri la fețele posterioare ale stereocililor adiacenți mai lungi. În consecință, de fiecare dată când cilii sunt îndoiți în sensul de mișcare al cililor lungi, vârfurile stereocililor mai scurți sunt tracționate spre exteriorul suprafeței celulei ciliate. Acest fenomen conduce la deschiderea a 200-300 de canale pentru cationi, ceea ce permite deplasarea rapidă a ionilor de potasiu încărcați pozitiv din lichidul înconjurător al ductului cohlear în stereocili, urmată de depolarizarea membranei celulei ciliate.

Astfel, atunci când fibrele bazilare sunt deviate spre rampa vestibulară, celulele ciliate se depolarizează, iar în cazul deviației în direcția opusă, ele se hiperpolarizează, generând astfel un potențial alternativ de receptor la nivelul celulei ciliate. Acesta stimulează terminațiile nervului cohlear care fac sinapsă cu baza celulelor ciliate. Se presupune că un neurotransmițător cu acțiune rapidă este eliberat de celulele ciliate la nivelul acestor sinapse în timpul depolarizării. Este posibil ca neurotransmițătorul să fie glutamatul, dar nu este sigur.

Potențialul endocohlear. Pentru înțelegerea modului în care potențialele electrice sunt generate de celulele ciliate, este necesară explicarea unui alt fenomen electric denumit *potențial endocohlear*. Ductul cohlear conține un lichid numit *endolimfă*, care este diferit de *perilimfa* prezentă în rampa vestibulară și rampa timpanică. Rampa vestibulară și rampa timpanică comunică direct cu spațiul subarahnoidian din jurul encefalului, astfel încât perilimfa are o compoziție aproape identică cu cea a lichidului cefalorahidian. Dimpotrivă, endolimfa care umple ductul cohlear este un lichid complet diferit secretat de *stria vasculară*, o regiune bogat vascularizată, localizată la nivelul peretelui extern al ductului cohlear. Endolimfa are o concentrație crescută a ionilor de potasiu și o concentrație scăzută a ionilor de sodiu, această compoziție fiind total opusă celei a perilimfei.

Între endolimfă și perilimfă există în permanență un potențial electric de aproximativ +80 milivolți, cu valoarea pozitivă la interiorul ductului cohlear și valoarea negativă la exterior. Acesta este denumit *potențial endocohlear* și este generat prin secreția continuă a ionilor pozitivi de potasiu în ductul cohlear, secreție realizată de stria vasculară.

Potențialul endocohlear este important, deoarece vârfurile celulelor ciliate se proiectează prin lamina reticulară și sunt scăldate de endolimfa ductului cohlear, în timp ce bazele celulelor ciliate sunt scăldate de perilimfă. Mai mult, celulele ciliate au un potențial intracelular negativ de -70 milivolți față de perilimfă și de -150 milivolți față de

endolimfa de la nivelul suprafeței lor superioare, unde stereocilii se proiectează prin lamina reticulară și în endolimfă. Se presupune că acest potențial electric înalt, corespunzător vârfurilor stereocililor, sensibilizează suplimentar celula ciliată și crește capacitatea acesteia de a răspunde și la sunetele cu intensitate foarte scăzută.

DETERMINAREA FRECVENȚEI SUNETULUI – PRINCIPIUL „LOCALIZĂRII"

Din paragrafele precedente rezultă că sunetele cu frecvență joasă produc activarea maximală a membranei bazilare în apropierea apexului cohleei, iar sunetele cu frecvență înaltă activează membrana bazilară în apropierea bazei cohleei. Sunetele cu frecvență intermediară activează membrana la distanțe intermediare între cele două extreme. Mai mult, fibrele nervoase ale căii cohleare prezintă organizare spațială, aceasta fiind menținută de la nivelul cohleei până la cortexul cerebral. Înregistrarea impulsurilor din tracturile auditive ale trunchiului cerebral și din ariile auditive de recepție ale cortexului cerebral a demonstrat că neuroni cerebrali specifici sunt activați de frecvențe sonore specifice. Astfel, metoda *principală* utilizată de sistemul nervos pentru a detecta diferitele frecvențe sonore este identificarea zonelor cu stimulare maximă de-a lungul membranei bazilare. Acesta este *principiul localizării* pentru determinarea frecvenței sonore.

Cu toate acestea, revenind la **Figura 53-6**, se observă că regiunea distală a membranei bazilare, la nivelul helicotremei, este stimulată de toate frecvențele sonore mai mici de 200 Hz. Ca urmare, principiul localizării nu poate explica modul în care pot fi diferențiate frecvențele sonore din intervalul 20-200 Hz. A fost propusă ipoteza conform căreia aceste frecvențe joase sunt diferențiate în principal cu ajutorul așa-numitului *principiu al rafalelor (serii de impulsuri)*. Altfel spus, sunetele cu frecvență joasă, între 20 și 1500-2000 Hz, pot produce rafale de impulsuri nervoase sincronizate la aceleași frecvențe, iar aceste rafale sunt transmise prin nervul cohlear la nucleii cohleari cerebrali. A fost sugerat și faptul că nucleii cohleari pot realiza distincția între diferitele frecvențe ale rafalelor. De fapt, distrugerea întregii jumătăți apicale a cohleei, care implică și distrugerea membranei bazilare în zona în care sunt detectate în mod normal sunetele cu frecvență joasă, nu elimină în totalitate capacitatea discriminatorie între sunetele cu frecvență joasă.

DETERMINAREA INTENSITĂȚII SONORE

Intensitatea sunetului este determinată de către sistemul auditiv prin cel puțin trei modalități.

În primul rând, pe măsură ce sunetul devine mai puternic, crește și amplitudinea vibrațiilor membranei bazilare și a celulelor ciliate, astfel încât celulele ciliate stimulează terminațiile nervoase cu o frecvență crescută.

În al doilea rând, pe măsură ce amplitudinea vibrațiilor crește, acestea determină stimularea unui număr progresiv mai mare de celule ciliate localizate pe marginea regiunii rezonatoare a membranei bazilare, producând astfel *sumația spațială* a impulsurilor – deci transmiterea prin mai multe fibre nervoase.

În al treilea rând, celulele ciliate nu sunt stimulate semnificativ până în momentul în care vibrația membranei bazilare atinge o intensitate mare. Excitarea acestor celule este semnalul care informează sistemul nervos asupra intensității mari a sunetului.

Detectarea variațiilor intensității sonore - legea puterii. După cum a fost menționat în Capitolul 47, o persoană interpretează variațiile intensității unui stimul aproximativ proporțional cu inversul puterii intensității propriu-zise. În cazul sunetului, senzația interpretată variază aproximativ proporțional cu rădăcina cubică a intensității sonore. Altfel spus, sistemul auditiv poate diferenția variațiile intensității sonore de la cea mai ușoară șoaptă până la cel mai puternic zgomot posibil, reprezentând o creștere de aproximativ *o mie de miliarde de ori* a energiei sonore sau de un milion de ori a amplitudinii de mișcare a membranei bazilare. Sistemul auditiv interpretează însă această variație foarte mare a nivelului sonor ca o modificare de numai aproximativ 10.000 de ori. Astfel, scala intensității este semnificativ „comprimată" de mecanismele de percepție a sunetului de la nivelul sistemului auditiv. Aceasta permite unei persoane să interpreteze variații ale intensității sonore într-un interval extrem de larg – mult mai larg decât ar fi posibil dacă nu s-ar realiza compresia scalei intensității sunetului.

Decibelul. Din cauza numeroaselor valori ale intensității sonore pe care sistemul auditiv le poate detecta și diferenția, intensitățile sonore sunt de obicei exprimate sub forma logaritmului intensității lor reale. O creștere de 10 ori a energiei sonore este denumită 1 *bel*, iar valoarea de 0,1 bel este denumită 1 *decibel*. Un decibel este echivalentul unei creșteri reale a intensității sonore de 1,26 ori.

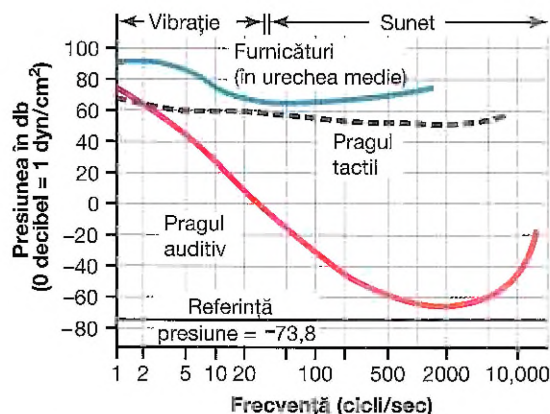


Figura 53-9. Relația dintre pragul auditiv și pragul percepției somestezice (pragul pentru durerea acută și pragul tactil) și nivelul energiei auditive, pentru fiecare frecvență sonoră.

Un alt motiv al utilizării acestui sistem de măsură pentru exprimarea variațiilor intensității este faptul că în intervalul intensităților sonore care caracterizează vorbirea obișnuită, sistemul auditiv distinge cu greutate o *modificare* de aproximativ 1 decibel a intensității sonore.

Pragul auditiv la diferite frecvențe. În **Figura 53-9** sunt redate valorile prag ale presiunii la care sunetele cu diferite frecvențe sunt percepute la limită de către sistemul auditiv. În imagine se observă că un sunet cu frecvența de 3000 Hz poate fi auzit inclusiv când intensitatea lui scade cu până la 70 decibeli sub nivelul presiunii sonore de 1 dyne/cm^2, ceea ce reprezintă 1/10.000.000 microwatt/cm^2. Dimpotrivă, un sunet cu frecvența de 100 Hz poate fi detectat numai în cazul în care intensitatea acestuia este de 10.000 de ori mai mare decât cea anterioară.

Intervalul de frecvențe percepute de sistemul auditiv uman. Frecvențele sonore care pot fi percepute de o persoană tânără sunt situate între 20 și 20.000 Hz. Revenind la **Figura 53-9**, se observă însă că intervalul sonor depinde în mare măsură de intensitatea sunetului. În cazul în care intensitatea este cu 60 decibeli sub un nivel al presiunii sonore de 1 dyne/cm^2, intervalul sonor perceput este între 500 și 5000 Hz; numai în cazul sunetelor intense intervalul de frecvențe poate fi perceput integral, între 20 și 20.000 Hz. La vârstnici, acest interval de frecvență este de obicei redus până la valori cuprinse între 50 și 8000 Hz sau este mai mic, după cum se va vedea în secțiunile următoare.

MECANISMELE CENTRALE ALE AUZULUI

CĂILE NERVOASE AUDITIVE

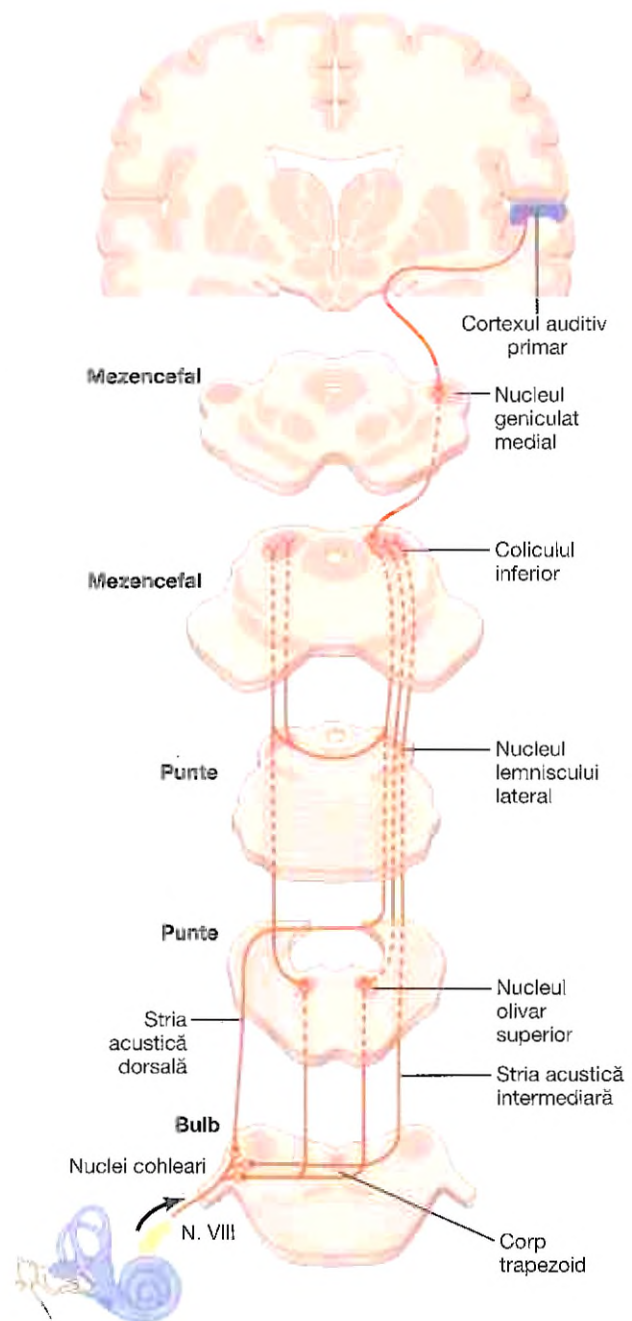


Figura 53-10. Căile nervoase auditive.

Figura 53-10 ilustrează principalele căi auditive. Fibrele nervoase din *ganglionul spiral Corti* ajung la *nucleii cohleari dorsali* și *ventrali*, localizați în regiunea superioară a bulbului. Toate fibrele fac sinapsă la acest nivel, iar axonii neuronilor de ordinul doi traversează în jumătatea opusă a trunchiului cerebral și fac sinapsă în *nucleul olivar superior*. Câteva fibre de ordinul doi ajung la nucleul olivar superior ipsilateral.

De la nivelul nucleului olivar superior, fibrele auditive se alătură *lemniscului lateral*, care are traiect ascendent. Unele dintre fibre se termină în *nucleul lemniscului lateral*, însă multe ocolesc acest nucleu și ajung la coliculul inferior, unde fac sinapsă toate sau aproape toate fibrele auditive. De aici, fibrele auditive ajung la *nucleul geniculat medial* unde fac sinapsă. De la acest nivel, axonii neuronilor ajung pe calea *radiațiilor auditive* la *cortexul auditiv*, situat în girusul superior al lobului temporal.

Trebuie remarcate unele aspecte importante. În primul rând, impulsurile provenite de la ambele structuri auriculare sunt transmise prin căi auditive bilaterale, cu preponderența transmiterii prin calea controlaterală. Încrucișarea celor două căi se realizează în cel puțin trei regiuni ale trunchiului cerebral: (1) la nivelul corpului trapezoid, (2) la nivelul comisurii dintre cei doi nuclei ai lemniscurilor laterale și (3) la nivelul comisurii care unește cei doi coliculi inferiori.

În al doilea rând, numeroase fibre colaterale din tracturile auditive ajung direct în *sistemul reticulat activator al trunchiului cerebral*. Acest sistem se proiectează difuz ascendent prin trunchiul cerebral și descendent spre măduva spinării și activează întregul sistem nervos ca răspuns la sunetele puternice. Alte căi colaterale ajung în *vermisul cerebelului*, acesta fiind de asemenea activat instantaneu în cazul unui zgomot brusc.

În al treilea rând, de-a lungul tracturilor nervoase de la cohlee până la nivelul cortexului, este menținut un nivel înalt de organizare spațială. De fapt, există *trei tipare spațiale* pentru proiectarea diferitelor frecvențe sonore în nucleii cohleari, *două tipare* pentru coliculii inferiori, *un tipar* precis pentru frecvențe sonore discrete în cortexul auditiv și *cel puțin alte cinci tipare mai puțin precise* în cortexul auditiv și ariile auditive de asociație.

Ratele de descărcare la diferite niveluri ale căilor auditive. Fibrele nervului cohlear care pătrund în nucleii cohleari pot descărca cu frecvențe de până la 1000 pe secundă, frecvența fiind determinată în special de intensitatea sunetului. La frecvențe sonore cuprinse între 2000-4000 Hz, impulsurile nervoase auditive sunt adeseori sincronizate cu undele sonore, însă nu sunt generate obligatoriu la fiecare undă.

În tracturile auditive din trunchiul cerebral, descărcările nu mai sunt sincronizate cu frecvența sonoră, cu excepția frecvențelor mai mici de 200 Hz. Superior de nivelul coliculilor inferiori se pierde în mare măsură chiar și sincronizarea pentru aceste frecvențe. Aceste constatări demonstrează faptul că semnalele sonore nu sunt transmise nemodificate de la organul auditiv spre nivelurile cerebrale superioare; în schimb, informațiile conținute în semnalele sonore încep să fie analizate și procesate încă de la nivelul nucleilor cohleari. Aceste aspecte vor fi discutate ulterior, în special în relație cu percepția direcției din care sosește sunetul.

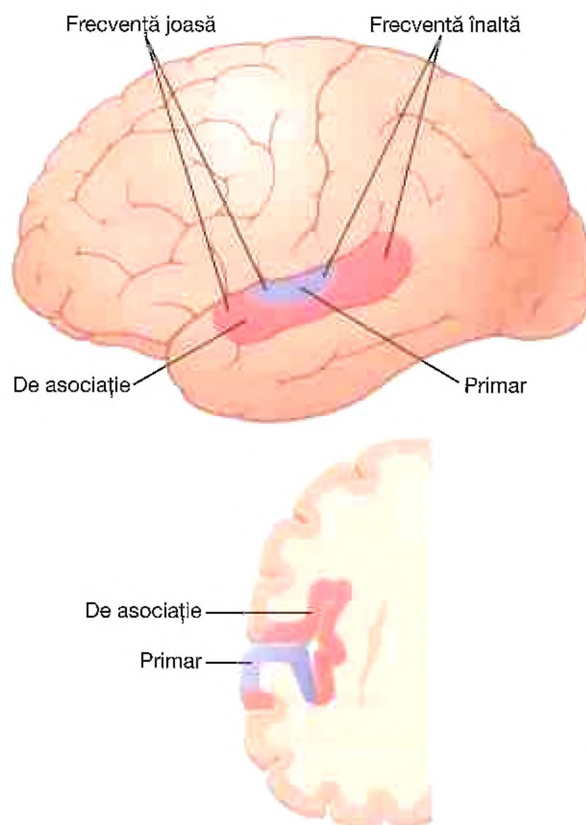


Figura 53-11. Cortexul auditiv.

FUNCȚIA AUDITIVĂ A CORTEXULUI CEREBRAL

Aria de proiecție a semnalelor auditive la nivelul cortexului cerebral este prezentată în **Figura 53-11**, care ilustrează localizarea principală a cortexului auditiv în *regiunea supratemporală a girusului temporal superior*, cu extindere și pe *suprafața laterală a lobului temporal*, pe o suprafață întinsă a *cortexului insular* și inclusiv în regiunea laterală a *operculului parietal*.

În **Figura 53-11** sunt ilustrate două subdiviziuni separate: *cortexul auditiv primar* și *cortexul auditiv de asociație* (denumit și *cortex auditiv secundar*). Cortexul auditiv primar este stimulat direct de proiecții cu originea în corpul geniculat medial, în timp ce ariile auditive de asociație sunt stimulate secundar de impulsuri provenite de la cortexul auditiv primar, precum și de unele proiecții din ariile de asociație talamice dispuse adiacent față de corpul geniculat medial.

Percepția frecvenței sunetului în cortexul auditiv primar. Cel puțin șase *reprezentări tonotopice* au fost identificate la nivelul cortexului auditiv primar și la nivelul ariilor auditive de asociație. Pentru fiecare dintre aceste reprezentări, sunete cu frecvență înaltă stimulează neuronii de la o extremitate, în timp ce sunetele cu frecvență joasă simulează neuronii de la extremitatea opusă. În majoritatea cazurilor, sunetele cu frecvența cea mai joasă sunt reprezentate anterior, conform **Figurii 53-11**, iar sunetele cu frecvență înaltă sunt reprezentate posterior. Această situație nu este valabilă pentru toate reprezentările.

De ce cortexul auditiv are atât de multe reprezentări tonotopice? Probabil pentru că fiecare dintre ariile separate analizează o caracteristică specifică a sunetelor. De exemplu, una dintre reprezentările principale din cortexul auditiv primar analizează aproape cu certitudine frecvențele sonore în sine și oferă persoanei senzația psihică a tonalității sunetului. O altă reprezentare este probabil utilizată pentru detectarea direcției din care provine sunetul. Alte arii ale cortexului auditiv detectează caracteristici speciale, de exemplu producerea bruscă a sunetelor, sau probabil modulații speciale, precum zgomotul în raport cu sunetele cu frecvență pură.

Intervalul de frecvență la care răspunde fiecare neuron din cortexul auditiv este mult mai îngust decât în nucleii cohleari și nucleii de releu din trunchiul cerebral. Revenind la **Figura 53-6B**, se observă că membrana bazilară din apropierea bazei cohleei este stimulată de toate frecvențele sonore, iar în nucleii cohleari este reprezentat același interval sonor. Când excitația ajunge însă la nivelul cortexului cerebral, majoritatea neuronilor sensibili la sunet răspund numai la un interval îngust de frecvențe. În consecință, la un moment dat de-a lungul căii auditive, mecanismele de procesare „rafinează" răspunsul la frecvență. Se consideră că

acest efect de „rafinare" se datorează în special fenomenului de inhibiție laterală, discutat în Capitolul 47 în relație cu mecanismele pentru transmiterea informațiilor pe cale nervoasă. Altfel spus, stimularea cohleei de un sunet cu o anumită frecvență inhibă frecvențele sonore mai mari sau mai mici din vecinătatea frecvenței de stimulare; fenomenul este produs de fibre colaterale care se desprind din calea primară de transmitere a semnalului și exercită influențe inhibitoare asupra căilor adiacente. S-a demonstrat că același efect este important și pentru rafinarea tiparelor unor imagini somestezice sau vizuale, precum și a altor tipuri de senzații.

Numeroși neuroni ai cortexului auditiv, *în special cei din cortexul auditiv de asociație*, nu răspund numai la frecvențe sonore unice percepute la nivel auricular. Se presupune că acești neuroni „asociază" diferite frecvențe sonore între ele, sau asociază informația sonoră cu informații provenite din alte regiuni corticale senzoriale. Într-adevăr, regiunea parietală a cortexului auditiv de asociație se suprapune parțial cu aria somatosenzitivă II, fapt care ar putea facilita asocierea informațiilor auditive cu informațiile somatosenzitive.

Discriminarea „tiparelor" sonore realizată de cortexul auditiv. Extirparea bilaterală completă a cortexului auditiv la pisică sau la maimuță nu împiedică detectarea sunetelor sau reacția la acestea într-o manieră nespecifică. Este însă redusă semnificativ sau chiar abolită capacitatea animalului de a diferenția diversele tonalități ale sunetului și în special *tiparele sonore*. De exemplu, un animal care a fost antrenat pentru a recunoaște o combinație sau o secvență de tonuri, dispuse succesiv într-un tipar particular, își pierde această capacitate în cazul în care cortexul auditiv este distrus; mai mult, animalul nu poate reînvăța acest tip de răspuns. Așadar, cortexul auditiv are o importantă specială pentru diferențierea *tiparelor tonale* și *secvențiale*.

Distrugerea ambelor arii corticale auditive primare la om reduce semnificativ sensibilitatea auditivă. Distrugerea unilaterală a cortexului auditiv determină numai hipoacuzie ușoară de partea controlaterală; nu determină surditate deoarece fiecare cale neurală auditivă realizează numeroase conexiuni încrucișate cu calea auditivă controlaterală. Este însă afectată capacitatea de a localiza sursa sonoră, deoarece această funcție presupune ajungerea semnalelor comparative la ambele arii auditive.

Leziunile care afectează ariile auditive de asociație fără a afecta cortexul auditiv primar nu reduc capacitatea de a percepe și diferenția tonurile sonore sau de a interpreta cel puțin tipare sonore simple. Este însă abolită capacitatea de a interpreta *semnificația* sunetului perceput. De exemplu, leziunile regiunii posterioare a girusului temporal superior, denumită aria Wernicke (care face parte din cortexul auditiv de asociație), conduc frecvent la imposibilitatea de a interpreta semnificațiile cuvintelor, chiar dacă acestea sunt percepute perfect și pot fi repetate. Aceste funcții ale ariilor auditive de asociație și relația lor cu funcțiile corticale intelectuale de ansamblu sunt discutate în detaliu în Capitolul 58.

DETERMINAREA DIRECȚIEI DIN CARE PROVINE SUNETUL

Ființa umană determină direcția orizontală din care provine un sunet prin două mecanisme principale: (1) durata întârzierii între pătrunderea undei sonore la nivelul unui conduct auditiv și pătrunderea în conductul auditiv controlateral și (2) diferența între intensitățile sonore percepute de cele două organe auditive.

Primul mecanism funcționează în condiții optime la frecvențe mai mici de 3000 Hz, iar cel de-al doilea mecanism funcționează în condiții optime la frecvențe mai înalte, deoarece extremitatea cefalică reprezintă o barieră mai puternică pentru undele sonore cu frecvență înaltă. Direcția sunetului este determinată cu precizie mai mare de primul mecanism decât de cel de-al doilea, deoarece nu depinde de factori externi ci numai de intervalul de timp între două semnale acustice. În cazul în care o persoană privește direct spre sursa sonoră, sunetul ajunge simultan la ambele organe auditive. În schimb, dacă organul auditiv drept se află mai aproape de sursa sonoră decât organul auditiv stâng, impulsurile auditive de la urechea dreaptă ajung la nivelul cortexului auditiv înaintea celor de la urechea stângă.

Cele două mecanisme menționate anterior nu pot preciza dacă sunetul este generat de o sursă aflată în fața sau în spatele persoanei, superior sau inferior de aceasta. Această diferențiere este realizată în principal de *pavilioanele auriculare* ale celor două urechi. Forma pavilioanelor schimbă *calitatea* sunetului care pătrunde în conductul auditiv extern în funcție de direcția din care provine acesta. Acest rezultat se obține prin accentuarea anumitor frecvențe sonore provenite din direcții diferite.

Mecanisme nervoase pentru detectarea direcției sunetului. Distrugerea bilaterală a cortexului auditiv la om sau la mamifere inferioare produce pierderea aproape completă a capacității de a detecta direcția din care provine sunetul. Acest proces de detecție este inițiat în *nucleii olivari superiori* din trunchiul cerebral, cu toate că interpretarea semnalelor presupune integritatea tuturor căilor nervoase între acești nuclei și cortex. Se consideră că mecanismul este următorul.

Nucleul olivar superior este subîmpărțit în: (1) *nucleul olivar superior medial* și (2) *nucleul olivar superior lateral*. Nucleul lateral are rol în detectarea direcției din care provine sunetul, probabil prin simpla comparare a *intensităților diferite ale sunetului* care ajunge la nivelul organelor auditive și prin trimiterea unui semnal adecvat spre cortexul auditiv pentru a estima direcția.

Nucleul olivar superior medial dispune însă de un mecanism specific pentru *detectarea întârzierii între semnalele acustice care pătrund în cele două canale auditive*. Acest nucleu conține numeroși neuroni care au două dendrite principale, din care una se proiectează spre dreapta iar cealaltă spre stânga. Semnalul acustic din conductul auditiv

drept stimulează dendrita din dreapta, iar semnalul din conductul auditiv stâng stimulează dendrita din stânga. Gradul de stimulare a fiecărui neuron este puternic dependent de intervalul specific de timp existent între cele două semnale acustice de la nivelul conductelor auditive. Neuronii din apropierea unei margini a nucleului răspund maximal în cazul unui interval mic de timp, în timp ce neuronii din apropierea marginii opuse răspund la un interval mare; neuronii intermediari răspund la intervale cu durată medie.

Astfel, poate fi identificat un tipar spațial de stimulare neuronală în nucleul olivar superior medial, conform căruia sunetele provenite de la o sursă aflată în fața persoanei stimulează maximal un set de neuroni olivari, iar sunetele provenite dintr-o sursă situată la diferite unghiuri stimulează alte seturi de neuroni olivari din regiunile opuse. Această orientare spațială a semnalelor este ulterior transmisă spre cortexul auditiv, unde direcția sunetului este determinată de localizarea neuronilor stimulați maximal. Se presupune că toate aceste semnale pentru determinarea direcției sunetului sunt transmise pe cale diferită și stimulează o regiune diferită a cortexului cerebral, spre deosebire de calea de transmitere și de regiunea corticală pentru tiparele tonalității sunetelor.

Acest mecanism pentru detectarea direcției sunetului indică modul în care informații specifice conținute în semnalele senzoriale sunt separate pe măsură ce impulsurile traversează diferitele niveluri de activitate neuronală. În acest caz, „calitatea” direcției sunetului este separată de „calitatea” tonalităților la nivelul nucleilor olivari superiori.

Căile descendente de la sistemul nervos central la centrii auditivi inferiori

La toate nivelurile sistemului nervos auditiv au fost identificate căi retrograde descendente, de la cortex până la cohlee. Calea finală este reprezentată de porțiunea cuprinsă între nucleul olivar superior și celulele ciliate cu rol de receptori din organul Corti.

Aceste fibre retrograde sunt inhibitorii. Într-adevăr, s-a dovedit că stimularea directă a unor puncte discrete ale nucleului olivar inhibă regiuni specifice ale organului lui Corti, reducând sensibilitatea acestora cu 15-20 decibeli. Acest fenomen permite unei persoane să își orienteze atenția asupra unor sunete cu anumite caracteristici, în timp ce ignoră sunete cu proprietăți diferite. Fenomenul poate fi exemplificat prin situația în care o persoană ascultă un anumit instrument din cadrul orchestrei în timpul unei simfonii.

Tulburările auditive

Tipuri de surditate

Surditatea este clasificată în două tipuri: (1) cea produsă de lezarea cohleei, a nervului cohlear sau a circuitelor sistemului nervos central cu originea la nivelul organului auditiv, denumită „surditate nervoasă” și (2) cea cauzată de lezarea structurilor fizice ale aparatului auditiv, care conduc sunetul spre cohlee, cunoscută sub denumirea de „surditate de conducere”.

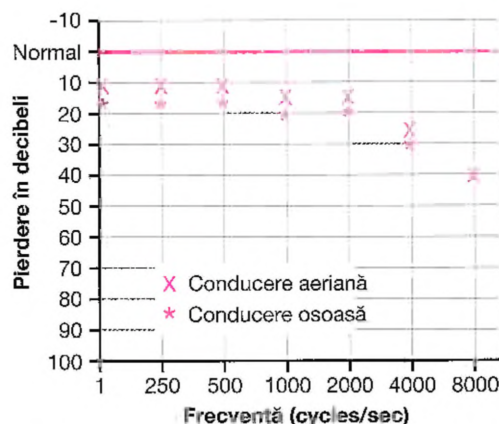


Figura 53-12. Audiogramă caracteristică pentru hipoacuzia cauzată de avansarea în vârstă.

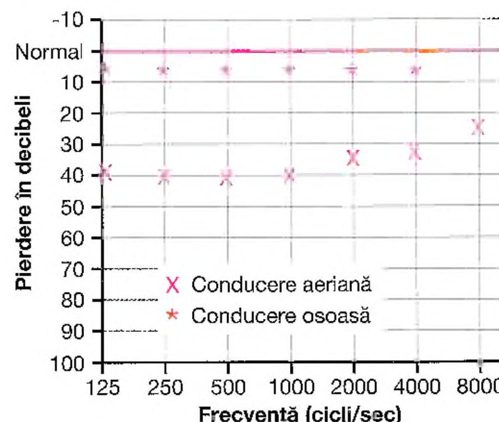


Figura 53-13. Audiogramă caracteristică pentru hipoacuzia de conducere cauzată de scleroza urechii medii.

Distrugerea cohleei sau a nervului cohlear determină instalarea definitivă a surdității. Totuși, în cazul în care cohleea și nervul cohlear sunt indemne, dar sistemul timpano-osicular este distrus sau rigid din cauza fibrozei sau a calcificării, undele sonore pot ajunge la cohlee prin conducere osoasă de la nivelul unei surse sonore aplicată la nivelul craniului superior de pavilionul urechii.

Audiometrul. Natura tulburării auditive poate fi determinată cu ajutorul unui audiometru. Acesta este constituit dintr-o cască conectată la un oscilator electronic care poate emite tonuri pure cu frecvențe care variază (de la frecvențe joase până la frecvențe înalte) și este calibrat astfel încât nivelul zero al intensității la fiecare frecvență să reprezinte intensitatea care abia poate fi percepută de sistemul auditiv integru. Un sistem de control calibrat al volumului poate crește intensitatea peste nivelul zero. În cazul în care pentru a percepe sunetul este necesar ca intensitatea acestuia să fie crescută cu 30 decibeli peste nivelul normal, atunci persoana în cauză prezintă o *pierdere a auzului* de 30 decibeli pentru frecvența respectivă.

Când se efectuează un test auditiv cu un audiometru, sunt testate aproximativ 8-10 frecvențe care acoperă spectrul auditiv, iar pierderea auzului este determinată pentru fiecare dintre aceste frecvențe. Rezultatele sunt consemnate într-o diagramă numită *audiogramă*, ilustrată

în **Figurile 53-12** și **53-13**, care prezintă pierderea auzului pentru fiecare dintre frecvențele spectrului auditiv. Pe lângă casca pentru testarea conducerii aeriene la nivelul conductului auditiv, în componența audiometrului intră și un dispozitiv vibrator mecanic pentru testarea conducerii osoase de la nivelul procesului mastoid al craniului spre cohlee.

Audiograma în surditatea nervoasă. Surditatea nervoasă - care cuprinde leziunile cohleei, ale nervului cohlear, sau ale circuitelor sistemului nervos central cu originea la nivelul organului auditiv - se caracterizează prin pierderea parțială sau totală a capacității de a percepe sunete atât la testarea conducerii aeriene cât și a conducerii osoase. **Figura 53-12** prezintă o audiogramă caracteristică surdității nervoase parțiale. În acest caz, surditatea este prezentă predominant pentru sunetele cu frecvență înaltă. Acest tip de surditate ar putea fi determinat de leziuni ale bazei cohleei și este prezent în diferite grade la aproape toate persoanele vârstnice.

Alte tipare de surditate nervoasă apar frecvent după cum urmează: (1) surditatea pentru sunetele cu frecvență joasă, secundară expunerii excesive și prelungite la sunete foarte puternice (generate de o formație de muzică rock sau de motorul unui avion), deoarece sunetele cu frecvență joasă sunt de obicei mai puternice și afectează mai sever organul Corti și (2) surditate pentru toate frecvențele, produsă de sensibilitatea la medicamente a organului Corti - în particular sensibilitatea la unele antibiotice precum streptomicina, gentamicina, kanamicina și cloramfenicolul.

Audiograma în surditatea de conducere la nivelul urechii medii. Un tip frecvent de surditate este cea produsă de fibroza urechii medii secundară infecțiilor repetate, sau de fibroza care se produce în boala ereditară denumită *otoscleroză*. În fiecare dintre aceste cazuri, undele sonore sunt transmise cu dificultate de sistemul osicular de la membrana timpanică spre fereastra ovală. **Figura 53-13** ilustrează o audiogramă a unei persoane cu „surditate de conducere aeriană la nivelul urechii medii". În acest caz, conducerea osoasă este normală, însa conducerea prin sistemul osicular este semnificativ redusă pentru toate frecvențele, în special pentru frecvențele joase. În unele cazuri de surditate de conducere, talpa scăriței suferă un proces de „anchiloză" cauzat de hipertrofia osoasă excesivă la marginile ferestrei ovale. În acest caz, se instalează surditatea prin abolirea conducerii osiculare, dar auzul normal poate fi redobândit aproape în totalitate prin îndepărtarea chirurgicală a scăriței și înlocuirea acesteia cu o proteză de teflon sau de metal care transmite sunetul de la nicovală către fereastra ovală.

Bibliografie

Avan P, Büki B, Petit C: Auditory distortions: origins and functions. Physiol Rev 93:1563, 2013.

Bizley JK, Cohen YE: The what, where and how of auditory-object perception. Nat Rev Neurosci 14:693, 2013.

Bulankina AV, Moser T: Neural circuit development in the mammalian cochlea. Physiology (Bethesda) 27:100, 2012.

Dallos P: Cochlear amplification, outer hair cells and prestin. Curr Opin Neurobiol 18:370, 2008.

Defourny J, Lallemend F, Malgrange B: Structure and development of cochlear afferent innervation in mammals. Am J Physiol Cell Physiol 301:C750, 2011.

Géléoc GS, Holt JR: Sound strategies for hearing restoration. Science 344:1241062, 2014.

Glowatzki E, Grant L, Fuchs P: Hair cell afferent synapses. Curr Opin Neurobiol 18:389, 2008.

Grothe B, Pecka M, McAlpine D: Mechanisms of sound localization in mammals. Physiol Rev 90:983, 2010.

Hudspeth AJ: Making an effort to listen: mechanical amplification in the ear. Neuron 59:530, 2008.

Joris PX, Schreiner CE, Rees A: Neural processing of amplitude-modulated sounds. Physiol Rev 84:541, 2004.

Kandler K, Clause A, Noh J: Tonotopic reorganization of developing auditory brainstem circuits. Nat Neurosci 12:711, 2009.

King AJ, Dahmen JC, Keating P, et al: Neural circuits underlying adaptation and learning in the perception of auditory space. Neurosci Biobehav Rev 35:2129, 2011.

King AJ, Nelken I: Unraveling the principles of auditory cortical processing: can we learn from the visual system? Nat Neurosci 12:698, 2009.

Mizrahi A, Shalev A, Nelken I: Single neuron and population coding of natural sounds in auditory cortex. Curr Opin Neurobiol 24:103, 2014.

Nelken I: Processing of complex sounds in the auditory system. Curr Opin Neurobiol 18:413, 2008.

Papsin BC, Gordon KA: Cochlear implants for children with severe-to-profound hearing loss. N Engl J Med 357:2380, 2007.

Rauschecker JP, Shannon RV: Sending sound to the brain. Science 295:1025, 2002.

Read HL, Winer JA, Schreiner CE: Functional architecture of auditory cortex. Curr Opin Neurobiol 12:433, 2002.

Robles L, Ruggero MA: Mechanics of the mammalian cochlea. Physiol Rev 81:1305, 2001.

Sajjadi H, Paparella MM: Meniere's disease. Lancet 372:406, 2008.

Schreiner CE, Polley DB: Auditory map plasticity: diversity in causes and consequences. Curr Opin Neurobiol 24:143, 2014.

Sharpee TO, Atencio CA, Schreiner CE: Hierarchical representations in the auditory cortex. Curr Opin Neurobiol 21:761, 2011.

Syka J: Plastic changes in the central auditory system after hearing loss, restoration of function, and during learning. Physiol Rev 82:601, 2002.

Weinberger NM: Specific long-term memory traces in primary auditory cortex. Nat Rev Neurosci 5:279, 2004.



Simțurile chimice – sensibilitatea gustativă și sensibilitatea olfactivă

Sensibilitatea gustativă și sensibilitatea olfactivă permit diferențierea alimentelor neplăcute sau periculoase de cele plăcute și cu valoare nutritivă. În plus, ele provoacă răspunsuri psihologice implicate în digestia și utilizarea alimentelor. În cazul animalelor, sensibilitatea olfactivă permite recunoașterea apropierii altor animale sau a celor din aceeași specie. Nu în ultimul rând, ambele sensibilități prezintă conexiuni strânse cu funcțiile emoționale și comportamentale primitive ale sistemului nervos. În acest capitol se va discuta modul în care stimulii gustativi și olfactivi sunt detectați și codificați în semnale nervoase transmise creierului.

SENSIBILITATEA GUSTATIVĂ

Gustul reprezintă în principal o funcție a *mugurilor gustativi* de la nivelul cavității bucale, însă este bine cunoscut faptul că mirosul contribuie de asemenea într-o mare măsură la percepția gustului. Mai mult, textura alimentelor, detectată de sensibilitatea tactilă de la nivelul cavității bucale, precum și prezența în alimente a substanțelor care stimulează terminațiile nervoase pentru percepția durerii, de exemplu piperul, influențează într-o mare măsură experiența gustativă. Sensibilitatea gustativă este importantă deoarece permite unei persoane să selecteze un aliment în conformitate cu preferințele personale dar și cu necesitățile metabolice tisulare pentru anumite substanțe.

SENZAȚIILE GUSTATIVE PRIMARE

Substanțele chimice specifice care stimulează diferiți receptori gustativi nu sunt cunoscute în totalitate. Studiile psihofiziologice și neurofiziologice au identificat însă cel puțin 13 tipuri de receptori posibili sau probabili la nivelul celulelor gustative, după cum urmează: 2 receptori pentru ionii de sodiu, 2 receptori pentru ionii de potasiu, 1 receptor pentru ionii de clor, 1 receptor pentru adenozină,1 receptor pentru inozină, 2 receptori pentru dulce, 2 receptori pentru amar, 1 receptor pentru glutamat și 1 receptor pentru ionii de hidrogen.

Pentru analiza practică a gustului, receptorii menționați anterior au fost grupați în cinci categorii generale denumite *senzații gustative primare*. Acestea sunt acru, sărat, dulce, amar și „umami".

O persoană poate percepe sute de gusturi diferite. Se presupune că acestea reprezintă combinații ale senzațiilor gustative primare, în același mod în care culorile percepute de ochiul uman reprezintă combinații ale celor trei culori primare, după cum este descris în Capitolul 51.

Gustul acru. Gustul acru este determinat de acizi, sau, altfel spus, de concentrația ionilor de hidrogen, iar intensitatea acestei senzații gustative este aproximativ proporțională cu *logaritmul concentrației ionilor de hidrogen*. Astfel, senzația de acru percepută este cu atât mai intensă cu cât alimentul este mai acid.

Gustul sărat. Gustul sărat este determinat de sărurile ionizate, în principal de concentrația ionilor de sodiu. Calitatea gustului variază de la o sare la alta, deoarece unele săruri stimulează și alte senzații gustative pe lângă senzația de sărat. Cationii sărurilor, în special cationii de sodiu, sunt principalii responsabili pentru gustul sărat, însă și anionii contribuie într-o măsură mai mică.

Gustul dulce. Gustul dulce nu este determinat de o singură clasă de substanțe chimice. Unele clase de substanțe chimice care determină acest gust sunt glucidele, glicolii, alcoolii, aldehidele, cetonele, amidele, esterii, unii aminoacizi, unele proteine mici, acizii sulfonici, acizii halogenați și sărurile anorganice de plumb și beriliu. Se observă că majoritatea substanțelor care determină gustul dulce sunt de natură organică. Trebuie remarcat faptul că modificări minime ale structurii chimice, de exemplu adiția unui simplu radical, pot modifica gustul dulce al substanței în gust amar.

Gustul amar. Gustul amar, ca și gustul dulce, nu este determinat de un singur tip de agent chimic. Și în acest caz majoritatea substanțelor care determină gustul amar sunt de natură organică. Senzația de gust amar este produsă în special de două clase particulare de substanțe: (1) substanțele organice cu lanț lung care conțin azot și (2) alcaloizii. Alcaloizii includ numeroase substanțe utilizate în medicină, precum chinina, cafeina, stricnina și nicotina.

Unele substanțe care inițial au gust dulce determină ulterior senzația de gust amar. Fenomenul este întâlnit în cazul zaharinei, astfel încât unele persoane nu agreează această substanță.

Atunci când are intensitate puternică, gustul amar determină respingerea alimentului de către om sau animal.

Aceasta este fără îndoială o funcție importantă a senzației de gust amar, deoarece numeroase toxine cu potențial letal conținute de plantele otrăvitoare sunt alcaloizi, și practic toți alcaloizii au un gust amar intens care determină respingerea alimentului.

Gustul umami. *Umami* este un cuvânt japonez (având semnificația „delicios") care desemnează o senzație gustativă plăcută, diferită calitativ de senzația de acru, sărat, dulce sau amar. Umami este gustul dominant al alimentelor care conțin *L-glutamat*, precum extractele de carne și brânza fermentată, iar unii fiziologi consideră că acest gust reprezintă a cincea categorie separată de senzații gustative primare.

Se pare că unul dintre receptorii gustativi pentru L-glutamat este înrudit cu unul dintre receptorii pentru glutamat care se găsesc la nivelul sinapselor neuronale din creier. Totuși, mecanismele moleculare precise responsabile pentru gustul umami sunt încă neclare.

PRAGUL GUSTATIV

Pragul pentru senzația de gust acru dată de către acidul clorhidric este în medie 0,0009 M; pentru stimularea gustului sărat de către clorura de sodiu, 0,01 M; pentru stimularea gustului dulce de către zaharoză, 0,01 M; iar pentru stimularea gustului amar de către chinină, 0,000008 M. Se observă o sensibilitate mult mai mare pentru gustul amar în comparație cu toate celelalte gusturi, ceea ce este firesc, deoarece această senzație deține o funcție importantă de protecție împotriva a numeroase toxine periculoase din alimente.

Tabelul 54-1 prezintă indicii gustativi relativi (raporturile pragurilor gustative) pentru diferite substanțe. În acest tabel sunt prezentate intensitățile a patru dintre senzațiile gustative primare, raportate la intensitățile gustative ale acidului clorhidric, chininei, zaharozei și respectiv clorurii de sodiu, fiecare dintre acestea fiind considerată arbitrar ca având un indice gustativ egal cu 1.

Ageuzia selectivă. Unele persoane nu pot percepe gustul anumitor substanțe, în special gustul unor tipuri de compuși care conțin tiouree. O substanță utilizată frecvent de psihologi pentru a demonstra absența percepției gustului amar este *feniltiocarbamida*, pentru care aproximativ 15-30% dintre persoane nu au sensibilitate; procentul exact depinde de metoda utilizată pentru testare și de concentrația substanței.

MUGURII GUSTATIVI ȘI FUNCȚIA ACESTORA

Figura 54-1 ilustrează un mugur gustativ care are diametrul de aproximativ 1/30 milimetri și lungimea de aproximativ

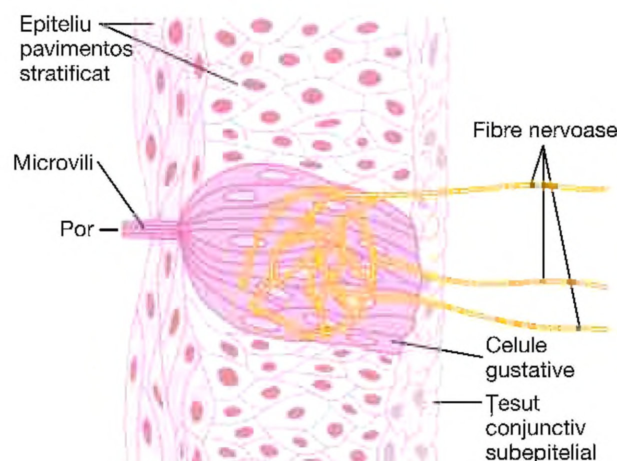


Figura 54-1. Mugur gustativ.

Tabelul 54-1 Indicii gustativi relativi pentru diferite substanțe.

Substanțe acre	Indice	Substanțe amare	Indice	Substanțe dulci	Indice	Substanțe sărate	Indice
Acid clorhidric	1	Chinină	1	Zaharoză	1	NaCl	1
Acid formic	1,1	Brucină	11	1- Propoxi - 2-amino - 4-nitrobenzen	5000	NaF	2
Acid cloracetic	0,9	Stricnină	3,1	Zaharină	675	$CaCl_2$	1
Acid acetilacetic	0,85	Nicotină	1,3	Cloroform	40	NaBr	0,4
Acid lactic	0,85	Feniltiouree	0,9	Fructoză	1,7	NaI	0,35
Acid tartaric	0,7	Cafeină	0,4	Alanină	1,3	LiCl	0,4
Acid malic	0,6	Veratrină	0,2	Glucoză	0,8	NH_4Cl	2,5
Tartrat acid de potasiu	0,58	Pilocarpină	0,16	Maltoză	0,45	KCl	0,6
Acid acetic	0,55	Atropină	0,13	Galactoză	0,32		
Acid citric	0,46	Cocaină	0,02	Lactoză	0,3		
Acid carbonic	0,06	Morfină	0,02				

NaCl, clorură de sodiu; NaF, fluorură de sodiu; $CaCl_2$, clorură de calciu; NaBr, bromură de sodiu; NaI, iodură de sodiu; LiCl, clorură de litiu; NH_4Cl, clorură de amoniu; KCl, clorură de potasiu.
După Pfaffman C: Handbook of Physiology, Vol 1: Baltimore: Williams & Wilkins, 1959, p. 507.

1/16 milimetri. Mugurul gustativ este alcătuit din aproximativ 50 de celule neuroepiteliale modificate, dintre care unele sunt celule de suport denumite *celule de susținere*, iar altele sunt *celule gustative*. Celulele gustative sunt în permanență înlocuite prin diviziunea miotică a celulelor epiteliale înconjurătoare, astfel încât unele celule gustative sunt celule tinere. Altele sunt celule mature care se găsesc în apropierea centrului mugurelui gustativ; acestea sunt lizate și dispar la scurt timp. Durata de viață a fiecărei celule gustative este de aproximativ 10 zile la mamiferele din specii inferioare, iar la ființa umană este necunoscută.

Segmentele apicale ale celulelor gustative sunt grupate în jurul unui *por gustativ* cu dimensiuni reduse, ilustrat în **Figura 54-1**. La vârful fiecărei celule gustative există mai mulți *microvili* (sau *prelungiri gustative*) care se proiectează la nivelul porului gustativ, ajungând astfel la nivelul cavității bucale. Acești microvili asigură suprafața receptoare pentru sensibilitatea gustativă.

În jurul corpilor celulelor gustative se găsește o rețea terminală ramificată de *fibre nervoase gustative* stimulate de celulele cu funcție de receptori gustativi. Unele dintre aceste fibre sunt cuprinse în pliuri ale membranei celulelor gustative. Sub membrana celulară, în apropierea fibrelor, se formează numeroase vezicule. Se presupune că aceste vezicule conțin un neurotransmițător eliberat prin membrana celulară pentru a stimula terminațiile fibrelor nervoase ca răspuns la stimulul gustativ.

Localizarea mugurilor gustativi. Mugurii gustativi sunt localizați la nivelul celor trei tipuri de papile linguale, după cum urmează: (1) numeroși muguri gustativi sunt situați în depresiunile care înconjoară papilele circumvalate, care formează o linie în forma literei V pe suprafața posterioară a limbii; (2) alți muguri gustativi sunt prezenți în număr moderat la nivelul papilelor fungiforme de pe suprafața anterioară plană a limbii; și (3) muguri gustativi sunt prezenți în număr moderat și pe papilele foliate localizate la nivelul pliurilor suprafețelor laterale ale limbii. Alți muguri gustativi sunt localizați la nivelul palatului, iar câțiva sunt localizați la nivelul pilierilor tonsilari, epiglotei și chiar în segmentul proximal al esofagului. La adulți numărul mugurilor gustativi variază între 3000 și 10.000, iar la copii numărul este ceva mai mare. După vârsta de 45 ani numeroși muguri gustativi degenerează, astfel încât intensitatea senzațiilor gustative diminuă odată cu înaintarea în vârstă.

Specificitatea mugurilor gustativi pentru un stimul gustativ primar. Studiile cu microelectrozi aplicați la nivelul unui mugur gustativ au arătat că fiecare mugur gustativ *răspunde de obicei la unul dintre cei cinci stimuli gustativi primari atunci când substanța stimulantă se află în concentrație redusă*. Însă la concentrații mari, majoritatea mugurilor gustativi pot fi stimulați de doi sau mai mulți stimuli primari, precum și de alți stimuli gustativi care nu se încadrează în categoriile primare.

Mecanismul stimulării mugurilor gustativi

Potențialul de receptor. Membrana celulei gustative, ca și membranele majorității celorlalte celule cu rol de receptor senzorial, este încărcată electric negativ la interior, în comparație cu exteriorul. Aplicarea unei substanțe la nivelul microvililor gustativi determină reducerea parțială a acestui potențial negativ - altfel spus, celula gustativă *se depolarizează*. În majoritatea cazurilor, scăderea potențialului, într-un interval larg, este aproximativ proporțională cu logaritmul concentrației substanței stimulante. Această *variație a potențialului electric* al celulei gustative este denumită *potențial de receptor* pentru simțul gustativ.

Mecanismul prin care majoritatea substanțelor stimulante reacționează cu microvilii gustativi pentru a iniția potențialul de receptor constă în atașarea moleculelor de substanță la un receptor de natură proteică, ce se găsește pe suprafața externă a receptorului gustativ, în apropierea microvililor membranari, sau care proemină la nivelul acestora. Consecința este deschiderea canalelor ionice, ceea ce permite ionilor de sodiu sau ionilor de hidrogen încărcați pozitiv să pătrundă în celulă și să o depolarizeze. Ulterior, substanța stimulantă este îndepărtată de la nivelul microvililor gustativi de către salivă, ceea ce întrerupe stimularea.

Tipul de receptor proteic de la nivelul fiecărui microvil gustativ determină tipul de gust care va fi perceput. Pentru ionii de sodiu și de hidrogen, care declanșează senzația gustativă de sărat și respectiv acru, receptorii proteici deschid canale ionice specifice în regiunile apicale ale membranelor celulelor gustative, activând astfel celulele receptor. Totuși, pentru senzațiile gustative dulce și amar, segmentele receptorilor proteici care străbat membranele apicale activează în interiorul celulelor gustative *mesageri secunzi*, iar aceștia determină modificări chimice intracelulare care generează semnale gustative.

Generarea impulsurilor nervoase la nivelul mugurilor gustativi. La aplicarea inițială a unui stimul gustativ, rata descărcării fibrelor nervoase cu origine în mugurii gustativi crește într-o fracțiune de secundă până la valoarea maximă, iar ulterior se adaptează pe parcursul următoarelor câteva secunde, revenind la un nivel constant mai redus unde se menține atât timp cât stimulul persistă. Astfel, nervii gustativi transmit imediat un semnal puternic, urmat de un semnal continuu mai slab transmis pe toată perioada expunerii mugurelui gustativ la stimul.

TRANSMITEREA IMPULSURILOR GUSTATIVE LA NIVELUL SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

Figura 54-2 ilustrează căile neuronale implicate în transmiterea impulsurilor gustative de la nivelul limbii și regiunii faringiene până la sistemul nervos central. Impulsurile gustative din cele două treimi anterioare ale limbii sunt

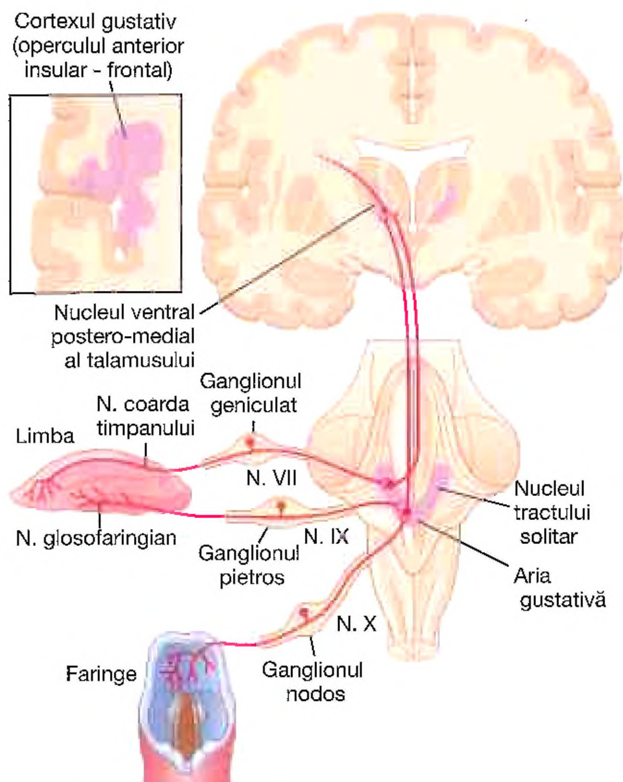


Figura 54-2. Căile nervoase de transmitere a impulsurilor gustative către sistemul nervos central. N, nerv.

transmise inițial prin *nervul lingual*, iar ulterior prin *nervul coarda timpanului* la nivelul *nervului facial*, iar în final pe calea *tractului solitar* în trunchiul cerebral. Senzațiile gustative provenite de la papilele circumvalate localizate în regiunea posterioară a limbii, de la alte regiuni posterioare ale cavității bucale și de la nivelul faringelui sunt transmise prin *nervul glosofaringian* și ulterior tot pe calea *tractului solitar*, însă într-o zonă dispusă ușor mai posterior. Nu în ultimul rând, unele impulsuri gustative provenite de la baza limbii și de la alte zone ale regiunii faringiene sunt transmise pe calea *nervului vag*, iar ulterior prin *tractul solitar*.

Toate fibrele gustative fac sinapsă în regiunea posterioară a trunchiului cerebral, în *nucleii tractului solitar*. Acești nuclei conțin neuroni de ordinul doi care trimit axoni spre o regiune restrânsă a *nucleului ventral postero-medial al talamusului*, localizat ușor medial față de terminațiile talamice ale fibrelor din regiunile faciale deservite de sistemul coloană dorsală-lemnisc medial. De la talamus, neuroni de ordinul trei trimit axoni spre *partea inferioară a girusului postcental din cortexul parietal*, unde pătrund *profund în șanțul Sylvius* și în *aria insulară operculară* adiacentă. Această arie este situată ușor lateral, ventral și rostral de zona de proiecție a impulsurilor tactile de la nivelul limbii, localizată în aria somatosenzitivă I. Din această descriere a căilor gustative este evident faptul că ele au traiect paralel cu căile somatosenzitive de la nivelul limbii.

Reflexele gustative integrate în trunchiul cerebral. De la nivelul tractului solitar, numeroase impulsuri gustative sunt transmise prin trunchiul cerebral direct spre *nucleii salivari superior* și *inferior*, iar acești centrii transmit impulsuri către glandele salivare submandibulare, sublinguale și parotide, pentru a regla secreția de salivă în timpul ingestiei și digestiei alimentare.

Adaptarea rapidă a gustului. Este bine cunoscut faptul că senzațiile gustative se adaptează rapid și adeseori aproape complet după aproximativ un minut în cazul în care stimularea este continuă. Totuși, studiile electrofiziologice efectuate asupra unor fibre nervoase gustative au evidențiat faptul că adaptarea mugurilor gustativi explică acest fenomen numai în proporție de 50%. În consecință, nivelul final maxim al adaptării gustative se datorează aproape cu certitudine unui mecanism de la nivelul sistemului nervos central, cu toate că acest mecanism nu este cunoscut. Indiferent de rata stimulării, mecanismul de adaptare este diferit de cel existent la majoritatea celorlalte sisteme senzoriale, în cazul cărora adaptarea se realizează aproape în întregime la nivelul receptorilor.

PREFERINȚELE GUSTATIVE ȘI CONTROLUL DIETEI

Preferințele gustative se concretizează în alegerea unor anumite tipuri de alimente în detrimentul altora, iar acest mecanism este utilizat automat pentru controlul aportului alimentar. Mai mult, preferințele gustative se modifică adeseori în conformitate cu necesitățile organismului pentru anumite substanțe.

Următoarele experimente demonstrează capacitatea animalelor de a alege alimentele în conformitate cu necesitățile organismului lor. În primul rând, animalele cu suprarenalectomie bilaterală, care au *depleție de sare*, aleg în mod automat să bea apă sărată și nu apă simplă, iar această alegere este adeseori suficientă pentru a acoperi necesitățile corpului și pentru a preveni decesul prin deficit de sare. În al doilea rând, animalul căruia i se administrează injectabil cu cantități mari de insulină va dezvolta hipoglicemie, iar acesta va alege automat cele mai dulci alimente în cazul în care are la dispoziție mai multe opțiuni. În al treilea rând, animalele cu paratiroidectomie și depleție de calciu aleg automat să bea apă bogată în clorură de calciu.

Aceleași fenomene sunt observate și în viața reală. De exemplu, se cunoaște faptul că în regiunile deșertice animalele sunt atrase de sare de la distanțe mari. De asemenea, ființa umană respinge orice aliment care oferă o senzație neplăcută, ceea ce are adesea rol de protecție împotriva substanțelor nocive.

Fenomenul preferințelor gustative se datorează aproape cu certitudine unui mecanism localizat în sistemul nervos central și nu unui mecanism de receptor, cu toate că receptorii prezintă sensibilitate selectivă pentru un anumit principiu alimentar necesar. Motivul pentru care preferința gustativă este considerată a fi un fenomen cu originea în sistemul nervos central constă în faptul că experiențele anterioare cu gusturi neplăcute sau plăcute joacă un rol major în

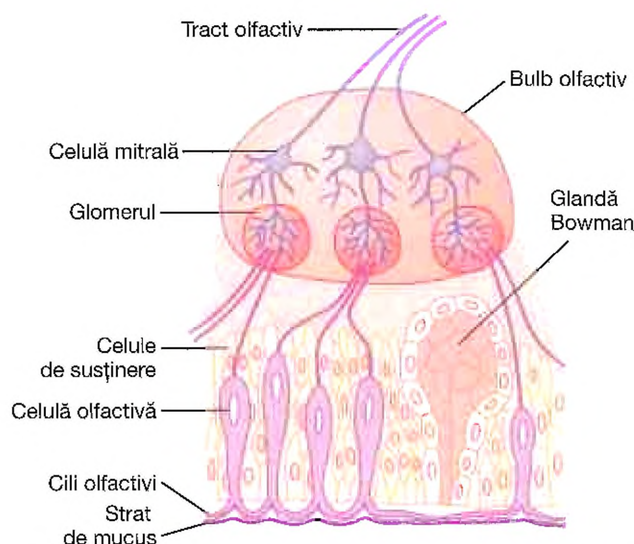


Figura 54-3. Organizarea membranei olfactive și a bulbului olfactiv și conexiunile cu tractul olfactiv.

determinarea preferințelor gustative ale unei persoane. De exemplu, în cazul în care o persoană se îmbolnăvește la scurt timp după consumarea unui anumit aliment, acesta va dezvolta o reacție gustativă negativă, adică o *aversiune gustativă* pentru acel aliment; același efect poate fi demonstrat și în cazul animalelor din specii inferioare.

SENSIBILITATEA OLFACTIVĂ

Dintre toate simțurile, mirosul este cel mai puțin înțeles. Aceasta este în parte consecința faptului că mirosul este un fenomen subiectiv care nu poate fi studiat cu ușurință la animalele din specii inferioare. Situația este complicată și de faptul că mirosul este slab dezvoltat la om în comparație cu numeroase animale din specii inferioare.

MEMBRANA OLFACTIVĂ

Membrana olfactivă, a cărei structură histologică este ilustrată în **Figura 54-3**, este localizată în regiunea superioară a fiecărei narine. Medial, membrana olfactivă se întinde pe suprafața septului nazal superior; lateral, se întinde la nivelul cornetului nazal superior și chiar pe o mică porțiune a suprafeței superioare a cornetului nazal mijlociu. La nivelul fiecărei narine, membrana olfactivă are o suprafață de aproximativ 2,4 cm^2.

Celulele olfactive sunt celulele receptoare pentru senzațiile olfactive. *Celulele olfactive* (**Figura 54-3**) sunt neuroni bipolari cu originea în sistemul nervos central. Epiteliul olfactiv conține aproximativ 100 de milioane de celule olfactive, dispuse printre *celulele de susținere*, după cum se observă în **Figura 54-3**. Extremitatea de la nivelul mucoasei a celulelor olfactive formează o proeminență de la care se proiectează între 4 și 25 *prelungiri olfactive* (cunoscute și sub denumirea de *cili olfactivi*) în stratul de mucus care tapetează suprafața internă a cavității nazale. Cilii olfactivi

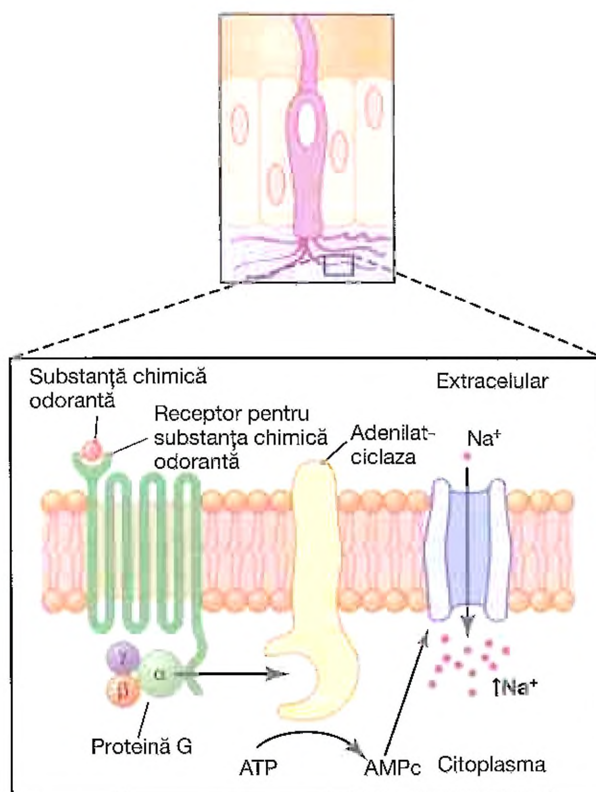


Figura 54-4. Diagramă a transducției semnalului olfactiv. Legarea substanței chimice odorante de un receptor cuplat cu o proteină G determină activarea adenilat ciclazei, care produce conversia ATP în AMPc. AMPc activează un canal de sodiu, consecința fiind creșterea influxului de sodiu și depolarizarea celulei, urmată de stimularea neuronului olfactiv și transmiterea potențialului de acțiune la nivelul sistemului nervos central.

au diametrul de 0,3 microni și lungimea de până la 200 microni. Acești cili olfactivi formează o rețea densă în mucus și răspund la agenții olfactivi din aer, stimulând celulele olfactive, după cum va fi discutat ulterior. Printre celulele olfactive din membrana olfactivă sunt dispuse numeroase *glande Bowman* mici, care secretă mucus pe suprafața membranei olfactive.

STIMULAREA CELULELOR OLFACTIVE

Mecanismul stimulării celulelor olfactive. *Cili olfactivi* ai fiecărei celule olfactive sunt responsabili pentru răspunsul la stimulii chimici olfactivi. La contactul cu suprafața membranei olfactive, substanța chimică odorantă difuzează inițial în stratul de mucus care acoperă cilii. Ulterior se atașează de *receptorii proteici* prezenți în membrana fiecărui cil (**Figura 54-4**). Fiecare receptor proteic este de fapt o moleculă lungă ce străbate membrana celulară de aproximativ șapte ori, având un traiect sinuos. Substanța chimică odorantă se atașează de segmentul extern al receptorului. Segmentul intern este cuplat cu o așa-numită *proteină G*, care reprezintă o combinație de trei subunități. La stimularea receptorului proteic, subunitatea *alfa* se desprinde de proteina G și activează adenilat-ciclaza, care este atașată la interiorul

membranei ciliare în apropierea receptorului. După activare, adenilat-ciclaza transformă numeroase molecule intracelulare de *adenozin trifosfat* (ATP) în *adenozin monofosfat ciclic* (AMPc). În final, AMPc activează o altă proteină membranară din apropiere, un *canal membranar de sodiu* care se deschide și permite unei cantități mari de ioni de sodiu să treacă prin membrană spre citoplasma celulei receptor. Ionii de sodiu cresc potențialul electric intracelular spre valori pozitive, ceea ce conduce la stimularea neuronului olfactiv și transmiterea potențialelor de acțiune la nivelul sistemului nervos central pe calea *nervului olfactiv*.

Acest mecanism de activare a nervilor olfactivi este important deoarece multiplică semnificativ efectul stimulator chiar și în cazul celui mai slab stimul olfactiv. În rezumat: (1) activarea receptorului proteic de către substanța chimică odorantă activează proteina G; (2) proteina G activează numeroase molecule de adenilat-ciclază din interiorul membranei celulei olfactive; (3) adenilat-ciclaa determină formarea a numeroase molecule de AMPc; (4) în final, AMPc determină deschiderea unui număr tot mai mare de canale de sodiu. Astfel, chiar și o cantitate minimă dintr-o substanță odorantă inițiază un efect în cascadă care determină deschiderea unui număr extrem de mare de canale de sodiu. În acest fel se explică sensibilitatea foarte mare a neuronilor olfactivi, inclusiv la cantități minime de substanță chimică odorantă.

Pe lângă mecanismul chimic de stimulare a celulelor olfactive, există numeroși factori fizici care influențează gradul de stimulare a acestor celule. În primul rând, poate fi perceput numai mirosul substanțelor volatile care sunt aspirate la nivelul narinelor. În al doilea rând, substanța stimulantă trebuie să prezinte cel puțin un grad minim de hidrosolubilitate, astfel încât să poată fi dizolvată în stratul de mucus pentru a ajunge la cilii olfactivi. În al treilea rând, substanța trebuie să prezinte cel puțin un grad minim de liposolubilitate, probabil deoarece constituenții lipidici ai cilului reprezintă o barieră slabă pentru substanțele chimice odorante care nu sunt liposolubile.

Potențiale de membrană și potențiale de acțiune în celulele olfactive. Potențialul de membrană din interiorul celulelor olfactive nestimulate, măsurat de microelectrozi, este în medie de -55 milivolți. La acest potențial, majoritatea celulelor generează în permanență potențiale de acțiune cu o frecvență foarte redusă, care variază de la unul la 20 secunde până la 2-3 pe secundă.

Majoritatea substanțelor odorante determină *depolarizarea* membranei celulei olfactive, scăzând potențialul negativ intracelular de la nivelul normal de -55 milivolți până la -30 milivolți sau mai mult, altfel spus voltajul este modificat în direcție pozitivă. Acest efect determină creșterea numărului potențialelor de acțiune la 20-30 pe secundă, ceea ce constituie o frecvență înaltă pentru fibrele nervoase olfactive de dimensiuni mici.

Într-un interval larg, rata impulsurilor nervoase olfactive variază aproape proporțional cu logaritmul intensității stimulului, ceea ce demonstrează că receptorii olfactivi se supun unor principii de transducție a semnalului similare celor ale altor receptori senzoriali.

Adaptarea rapidă a senzațiilor olfactive. Adaptarea receptorilor olfactivi se realizează în proporție de 50% după aproximativ 1 secundă de stimulare. Ulterior, ei se adaptează foarte puțin și foarte lent. Fiecare persoană cunoaște însă din experiența personală faptul că senzațiile olfactive se adaptează până aproape de dispariție după aproximativ 1 minut de la intrarea într-o atmosferă care conține substanțe odorante. Deoarece această adaptare psihologică este mult mai mare comparativ cu gradul de adaptare al receptorilor, este aproape cert faptul că cea mai mare parte a adaptării suplimentare se realizează la nivelul sistemului nervos central. Acest fapt pare a fi valabil și pentru adaptarea simțului gustativ.

Se presupune că mecanismul neuronal pentru adaptare este următorul: numeroase fibre nervoase eferente au traiect retrograd de la ariile olfactive corticale prin tracul olfactiv și se termină la nivelul unor celule inhibitorii speciale din bulbul olfactiv, numite *celule granulare*. S-a postulat faptul că după expunerea la un stimul olfactiv, sistemul nervos central generează un mecanism de feedback inhibitor puternic pentru a suprima transmiterea impulsurilor olfactive prin bulbul olfactiv.

Senzațiile olfactive primare. În trecut, majoritatea fiziologilor considerau că multe dintre senzațiile olfactive sunt deservite de câteva senzații primare discrete, în același mod ca și senzațiile vizuale și gustative. Pe baza studiilor psihologice s-a încercat o clasificare a acestor senzații, după cum urmează:

1. camfor
2. mosc
3. floral
4. mentă
5. eter
6. înțepător
7. putrid

Este cert faptul că această enumerare nu reprezintă toate senzațiile olfactive primare. În ultimii ani, numeroase indicii, inclusiv cele furnizate de studii specifice ale genelor pentru receptorii proteici, sugerează existența a cel puțin 100 de senzații olfactive primare – în contrast semnificativ cu cele trei senzații vizuale primare cromatice detectate la nivel ocular și cu cele cinci senzații gustative primare detectate la nivel lingual. Unele studii sugerează că există până la 1000 de tipuri diferite de receptori pentru substanțele odorante. Ipoteza conform căreia există numeroase senzații olfactive primare este susținută și de faptul că există persoane care nu pot percepe anumite substanțe odorante (*anosmie selectivă*); anosmia selectivă a fost identificată pentru mai mult de 50 de substanțe diferite. Se presupune că anosmia selectivă pentru fiecare substanță implică absența unui anumit receptor proteic din celulele olfactive, sensibil la acea substanță.

„Natura afectivă a mirosului". Mirosul, într-o măsură mai mare decât gustul, poate fi, din punct de vedere afectiv, *plăcut* sau *neplăcut*. Din acest motiv, mirosul este probabil mai important decât gustul în ceea ce privește selecția alimentelor. Dacă ingestia unui aliment provoacă o stare de rău, percepția ulterioară a mirosului alimentului respectiv poate induce stare de greață. Dimpotrivă, un anumit parfum poate stimula intens emoțiile umane. În plus, la unele animale din specii inferioare, mirosurile reprezintă principalul stimul al activității sexuale.

Pragul olfactiv. Una dintre caracteristicile principale ale mirosului constă în faptul că o senzație olfactivă poate fi generată inclusiv de cantități foarte mici ale unui agent stimulant. De exemplu, substanța *metilmercaptan* poate fi percepută când numai a 25-trilioana parte dintr-un gram este prezentă într-un mililitru de aer. Datorită acestui prag foarte scăzut, metilmercaptanul este amestecat cu gazul natural pentru ca acesta să dobândească un miros care poate fi detectat chiar și atunci când cantități foarte mici de gaz se scurg dintr-o conductă.

Gradele intensității olfactive. Cu toate că pragurile concentrațiilor substanțelor care determină senzații olfactive sunt extrem de mici, în cazul multor substanțe odorante (sau al majorității) concentrații de numai 10-50 de ori mai mari decât concentrația prag produc senzații olfactive maxime. Acest fapt contrastează cu majoritatea celorlalte sisteme senzoriale ale organismului, în cazul cărora intervalele pentru diferențierea intensității stimulului sunt foarte mari – de exemplu, 500.000 la 1 în cazul sensibilității vizuale și 1 trilion la 1 în cazul sensibilității auditive. Această diferență ar putea fi explicată prin faptul că mirosul implică detectarea prezenței sau absenței stimulului olfactiv și nu detectarea cantitativă a intensității acestuia.

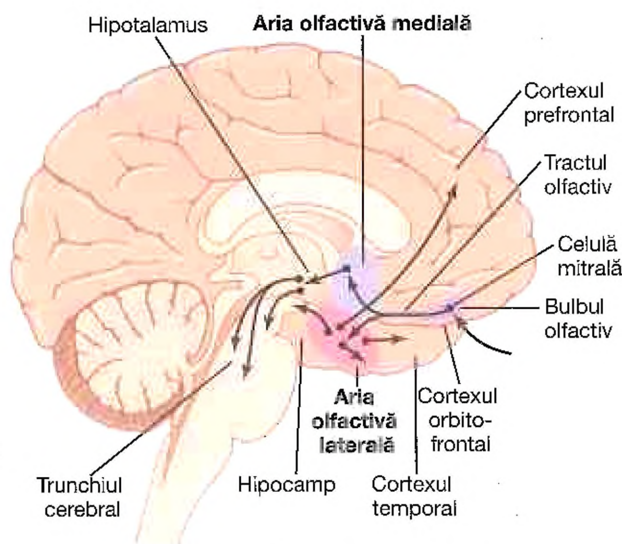


Figura 54-5. Conexiunile nervoase ale sistemului olfactiv.

TRANSMITEREA IMPULSURILOR OLFACTIVE LA NIVELUL SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

Ariile olfactive corticale au fost printre primele structuri cerebrale dezvoltate la animalele primitive, iar o mare parte din restul creierului s-a dezvoltat în jurul acestora. De fapt, aria cerebrală care a deservit inițial funcția olfactivă a evoluat în timp și s-a transformat în structurile cerebrale bazale care controlează emoțiile și alte aspecte ale comportamentului uman; aceste structuri formează *sistemul limbic*, care va fi abordat în Capitolul 59.

Transmiterea impulsurilor olfactive la nivelul bulbului olfactiv. *Bulbul olfactiv* este prezentat în **Figura 54-5**. Fibrele nervoase olfactive cu traiect posterior de la bulbul olfactiv formează *nervul cranian I* sau *tractul olfactiv*. În realitate, atât tractul cât și bulbul olfactiv reprezintă o protuberanță anterioară a țesutului cerebral de la baza creierului; *bulbul olfactiv* (regiunea terminală dilatată) este dispus pe *lama cribriformă* (ciuruită), care separă cutia craniană de regiunile superioare ale cavității nazale. Lama cribriformă prezintă numeroase perforații mici străbătute de un număr egal de fibre nervoase subțiri care au traiect ascendent de la mucoasa olfactivă din cavitatea nazală și pătrund în bulbul olfactiv din cutia craniană. **Figura 54-3** ilustrează relația de proximitate dintre *celulele olfactive* din mucoasa olfactivă și bulbul olfactiv, evidențiind modul în care axonii scurți ai celulelor olfactive se termină la nivelul a numeroase structuri globulare din interiorul bulbului olfactiv denumite *glomeruli*. Fiecare bulb conține câteva mii de glomeruli, fiecare dintre aceștia fiind punctul terminal pentru aproximativ 25.000 de axoni ai celulelor olfactive. Fiecare glomerul este punctul terminal și pentru dendritele provenite de la aproximativ 25 de *celule mitrale* mari și de la aproximativ 60 de *celule cu panaș*, mai mici, ai căror corpi celulari sunt situați în bulbul olfactiv deasupra glomerulilor. Aceste dendrite primesc fibre de la neuronii olfactivi, iar celulele mitrale și celulele cu panaș trimit axoni prin tractul olfactiv care transmit impulsurile olfactive la niveluri superioare ale sistemului nervos central.

Unele cercetări au sugerat faptul că diferiți glomeruli răspund la diferiți stimuli olfactivi. Este posibil ca specificitatea glomerulilor să reprezinte indiciul real pentru analiza diferitelor impulsuri olfactive transmise la nivelul sistemului nervos central.

Căile olfactive mai vechi (primitive) și mai recente de la nivelul sistemului nervos central

Tracturile olfactive pătrund în creier în regiunea anterioară a joncțiunii dintre mezencefal și emisferele cerebrale; la acest nivel, tractul se împarte în două căi, după cum se observă în **Figura 54-5**, dintre care una are traiect medial spre *aria olfactivă medială* a trunchiului cerebral, iar cealaltă are traiect lateral spre *aria olfactivă laterală*. Aria olfactivă medială reprezintă cel mai vechi sistem olfactiv din punct de

vedere filogenetic, în timp ce aria olfactivă laterală este calea aferentă pentru (1) un sistem olfactiv mai puțin vechi și (2) un sistem olfactiv mai recent dezvoltat.

Sistemul olfactiv cel mai vechi filogenetic - aria olfactivă medială. Aria olfactivă medială este alcătuită dintr-un grup de nuclei localizați în regiunile medio-bazale ale creierului, imediat anterior de hipotalamus. Cei mai reprezentativi sunt *nucleii septali*, care sunt localizați pe linia mediană și trimit axoni către hipotalamus și alte regiuni primitive ale sistemului limbic. Aceasta este aria cerebrală care influențează în cea mai mare măsură comportamentul primar (descrisă în Capitolul 59).

Importanța ariei olfactive mediale poate fi evidențiată prin înlăturarea experimentală la animal a ambelor arii olfactive laterale, dar cu menținerea integrității ariei mediale. În acest caz se observă o afectare nesemnificativă a răspunsurilor olfactive primitive, precum linsul buzelor, salivația și alte răspunsuri alimentare declanșate de mirosul alimentelor sau de instincte emoționale primare asociate cu mirosul. În schimb, îndepărtarea ariilor olfactive laterale conduce la abolirea reflexelor olfactive condiționate mai complexe.

Sistemul olfactiv mai puțin vechi - aria olfactivă laterală. Aria olfactivă laterală este alcătuită în principal din *cortexul prepiriform* și *piriform*, la care se adaugă *zona corticală a nucleilor amigdalieni*. De la nivelul acestor regiuni, fibre aferente se distribuie către aproape toate regiunile sistemului limbic, în special spre regiunile mai puțin vechi precum hipocampul, care pare a fi cel mai important în aprecierea sau respingerea anumitor alimente, în funcție de experiența individuală. De exemplu, se presupune că această arie olfactivă laterală și numeroasele sale conexiuni cu sistemul limbic ce controlează comportamentul determină dezvoltarea unei aversiuni absolute față de alimentele care produc stare de greață și vomă.

O caracteristică importantă a ariei olfactive laterale este faptul că numeroase căi pentru transmiterea impulsurilor provenite din această arie se distribuie direct către o *regiune mai veche a cortexului cerebral*, denumită *paleocortex*, localizată în *porțiunea anteromedială a lobului temporal*. Aceasta este singura arie a cortexului cerebral unde impulsurile senzoriale ajung direct la cortex, fără a trece inițial prin talamus.

Calea olfactivă nouă (mai recentă). A fost descoperită o cale olfactivă mai recentă din punct de vedere filogenetic, care are traiect prin talamus la nivelul nucleului dorsomedial talamic, iar ulterior spre cadranul latero-posterior al cortexului orbito-frontal. Pe baza studiilor efectuate la maimuțe, s-a constatat că acest sistem mai nou ajută probabil la analiza conștientă a senzațiilor olfactive.

Rezumat. În concluzie, se pare că există un sistem olfactiv *foarte vechi filogenetic*, responsabil de reflexele olfactive elementare, un sistem olfactiv *mai puțin vechi* care asigură controlul automat însă parțial învățat al aportului alimentar și al aversiunii față de alimente toxice și nesănătoase, și un sistem olfactiv *mai nou* comparabil cu majoritatea celorlalte sisteme senzoriale corticale, acesta din urmă fiind utilizat pentru perceperea și analiza conștientă a senzațiilor olfactive.

Reglarea activității bulbului olfactiv de către sistemul nervos central. Numeroase fibre cu originea în ariile olfactive cerebrale au traiect descendent de la creier prin tractul olfactiv și ajung la bulbul olfactiv (control de tip centrifug, de la creier spre periferie). Aceste fibre se termină la nivelul a numeroase *celule granulare* mici localizate printre celulele mitrale și cu panaș din bulbul olfactiv. Celulele granulare trimit impulsuri inhibitorii la celulele mitrale și cu panaș. Se consideră că acest mecanism de feedback inhibitor ar putea fi o modalitate de amplificare a capacității unei persoane de a diferenția în mod specific senzațiile olfactive.

Bibliografie

Auffarth B: Understanding smell—the olfactory stimulus problem. Neurosci Biobehav Rev 37:1667, 2013.

Bermudez-Rattoni F: Molecular mechanisms of taste-recognition memory. Nat Rev Neurosci 5:209, 2004.

Carleton A, Accolla R, Simon SA: Coding in the mammalian gustatory system. Trends Neurosci 33:326, 2010.

Chandrashekar J, Hoon MA, Ryba NJ, Zuker CS: The receptors and cells for mammalian taste. Nature 444:288, 2006.

Dotson CD, Geraedts MC, Munger SD: Peptide regulators of peripheral taste function. Semin Cell Dev Biol 24:232, 2013.

Giessel AJ, Datta SR: Olfactory maps, circuits and computations. Curr Opin Neurobiol 24:120, 2014.

Housley GD, Bringmann A, Reichenbach A: Purinergic signaling in special senses. Trends Neurosci 32:128, 2009.

Keller A, Vosshall LB: Better smelling through genetics: mammalian odor perception. Curr Opin Neurobiol 18:364, 2008.

Liman ER, Zhang YV, Montell C: Peripheral coding of taste. Neuron 81:984, 2014.

Lodovichi C, Belluscio L: Odorant receptors in the formation of the olfactory bulb circuitry. Physiology (Bethesda) 27:200, 2012.

Mandairon N, Linster C: Odor perception and olfactory bulb plasticity in adult mammals. J Neurophysiol 101:2204, 2009.

Matsumoto I, Ohmoto M, Abe K: Functional diversification of taste cells in vertebrates. Semin Cell Dev Biol 24:210, 2013.

Mori K, Takahashi YK, Igarashi KM, Yamaguchi M: Maps of odorant molecular features in the mammalian olfactory bulb. Physiol Rev 86:409, 2006.

Nei M, Niimura Y, Nozawa M: The evolution of animal chemosensory receptor gene repertoires: roles of chance and necessity. Nat Rev Genet 9:951, 2008.

Roper SD: Taste buds as peripheral chemosensory processors. Semin Cell Dev Biol 24:71, 2013.

Smith DV, Margolskee RF: Making sense of taste. Sci Am 284:32, 2001.

Tizzano M, Finger TE: Chemosensors in the nose: guardians of the airways. Physiology (Bethesda) 28:51, 2013.

Yarmolinsky DA, Zuker CS, Ryba NJ: Common sense about taste: from mammals to insects. Cell 16;139:234, 2009.



PARTEA XI

Sistemul nervos: C. Neurofiziologie motorie și integrativă

CUPRINS

Funcțiile motorii ale măduvei spinării; reflexele medulare

Informațiile senzoriale sunt integrate la toate nivelurile sistemului nervos și determină producerea unor răspunsuri motorii adecvate care sunt inițiate în măduva spinării prin reflexe musculare relativ simple, se extind la nivelul trunchiului cerebral însoțite de generarea unor răspunsuri motorii mai complicate, iar în final ajung la nivel cortical, unde se realizează controlul celor mai complicate funcții motorii.

În acest capitol este discutat controlul funcțiilor musculare realizat de măduva spinării. În absența circuitelor neuronale specializate ale măduvei, nici cele mai complexe sisteme pentru controlul motor de la nivel cerebral nu ar putea genera o mișcare voluntară. De exemplu, nu există niciun circuit neuronal cortical care să genereze mișcările repetate „dinspre și către corp" ale picioarelor necesare pentru mers. În schimb, circuitele pentru aceste mișcări sunt localizate în măduvă, iar creierul trimite semnale de *comandă* la nivel medular pentru a iniția mersul.

Nu trebuie însă minimalizat rolul creierului, deoarece acesta trimite impulsuri care controlează activitățile medulare secvențiale - pentru realizarea mișcărilor de întoarcere când acestea sunt necesare, pentru aplecarea corpului către înainte în timpul accelerației, pentru a înlocui mișcările de mers cu sărituri în funcție de necesități și pentru a monitoriza și controla în permanență echilibrul. Toate acestea sunt realizate prin semnale „analitice" și „de comandă" generate în creier. Însă circuitele neuronale ale măduvei spinării sunt în aceeași măsură importante deoarece reprezintă ținta comenzilor. Aceste circuite asigură aproape în întregime controlul direct al funcției musculare.

ORGANIZAREA MOTORIE A MĂDUVEI SPINĂRII

Substanța cenușie medulară reprezintă aria integrativă pentru reflexele medulare. **Figura 55-1** ilustrează organizarea tipică a substanței cenușii medulare la nivelul unui singur segment medular. Semnalele senzoriale pătrund în măduvă aproape în întregime prin rădăcinile senzoriale (cunoscute și sub denumirea de *rădăcini posterioare* sau *dorsale*). După ce pătrunde în măduvă, fiecare semnal senzorial circulă spre două destinații separate: o ramură a nervului senzitiv se termină aproape imediat în substanța cenușie a măduvei și declanșează reflexe medulare locale segmentare, precum și alte efecte locale. O altă ramură transmite impulsurile la nivelurile superioare ale sistemului nervos - la niveluri superioare ale măduvei, la trunchiul cerebral sau la cortexul cerebral, după cum a fost descris în capitolele anterioare.

Fiecare segment al măduvei spinării (la nivelul fiecărui nerv spinal) conține mai multe milioane de neuroni la nivelul substanței cenușii. Pe lângă neuronii senzoriali de releu discutați în Capitolele 48 și 49, există două alte tipuri de neuroni: (1) *neuroni motori anteriori* și (2) *interneuroni.*

Neuronii motori anteriori. În fiecare segment al coarnelor anterioare ale substanței cenușii medulare există câteva mii de neuroni care au dimensiuni cu 50-100% mai mari decât majoritatea celorlalți neuroni și care sunt denumiți *neuroni motori anteriori* (sau motoneuroni) (**Figura 55-2**). Aceștia dau naștere unor fibre nervoase care părăsesc măduva prin rădăcinile anterioare și inervează direct fibrele musculare scheletice. Neuronii sunt de două tipuri, *neuroni motori alfa*

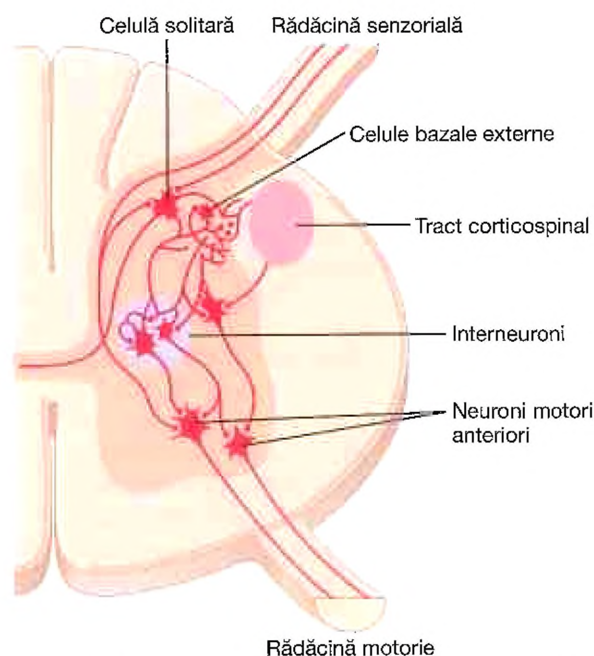


Figura 55-1. Conexiunile fibrelor somatosenzoriale periferice și ale fibrelor corticospinale cu interneuroni și cu motoneuroni anteriori din măduva spinării.

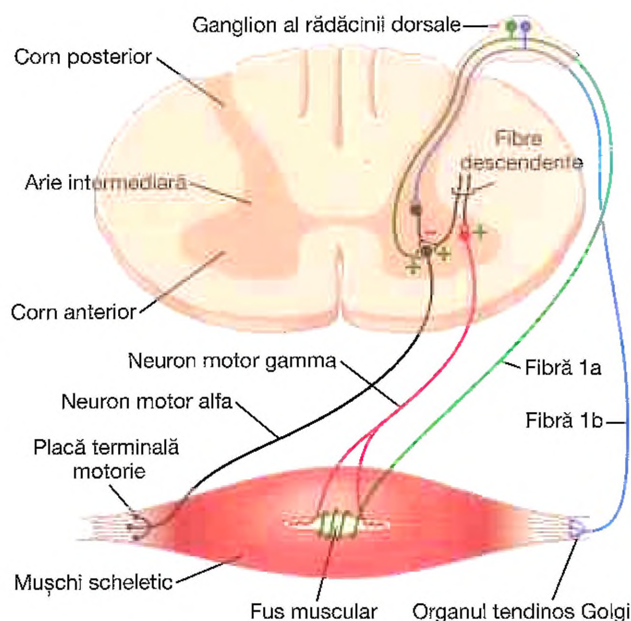


Figura 55-2. Fibrele somatosenzoriale periferice și neuronii motori anteriori care inervează mușchii scheletici.

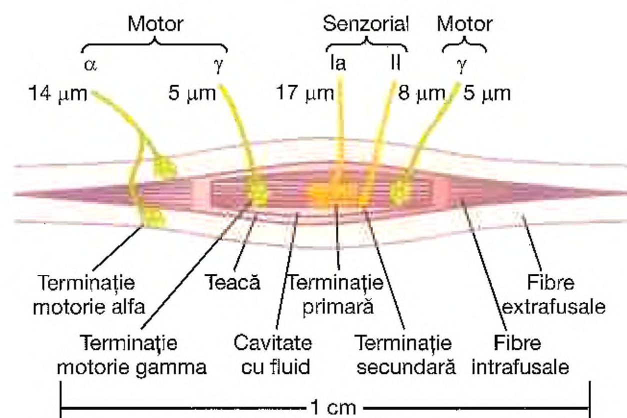


Figura 55-3. Fusul muscular, observându-se relația acestuia cu fibrele musculare scheletice mari extrafusale. De remarcat de asemenea atât inervația motorie, cât și inervația senzorială a fusului muscular.

(sau motoneuroni α) și *neuroni motori gamma* (sau motoneuroni γ).

Neuronii motori alfa. Motoneuronii alfa dau naștere unor fibre motorii mari de tip A alfa (Aα), cu diametrul mediu de 14 microni; aceste fibre se ramifică larg după ce pătrund în mușchi și inervează fibrele musculare scheletice mari. Stimularea unei singure fibre nervoase alfa excită între trei și câteva sute de fibre musculare scheletice, reunite colectiv sub denumirea de *unitate motorie.* Transmiterea impulsurilor nervoase la nivelul mușchilor scheletici și stimularea unităților motorii sunt aspecte discutate în Capitolele 6 și 7.

Neuronii motori gamma. Alături de neuronii motori alfa, care determină contracția fibrelor musculare scheletice, în coarnele anterioare ale măduvei spinării se găsesc *neuroni motori gamma* mult mai mici, al căror număr este jumătate din cel al neuronilor alfa. Aceștia transmit impulsuri prin fibre motorii mult mai mici de tip A gamma (Aγ), care au diametrul mediu de 5 microni și care se distribuie fibrelor musculare scheletice mici denumite *fibre intrafusale*, ilustrate în **Figurile 55-2** și **55-3**. Aceste fibre alcătuiesc regiunea mijlocie a *fusului muscular*, care controlează „tonusul" muscular de bază, după cum va fi discutat ulterior în acest capitol.

Interneuronii. Interneuronii sunt prezenți în toate regiunile substanței cenușii medulare - în coarnele dorsale, coarnele anterioare și în ariile intermediare dintre acestea, după cum se observă în **Figura 55-1**. Aceste celule sunt de aproximativ 30 de ori mai numeroase decât motoneuronii anteriori. Ele sunt celule mici și cu excitabilitate înaltă, având adeseori activitate spontană și fiind capabile să se descarce cu frecvență de până la 1500 de ori pe secundă. Prezintă numeroase interconexiuni între ele, iar multe dintre celule fac sinapsă direct cu neuroni motori anteriori, după cum este ilustrat în **Figura 55-1**. Interconexiunile dintre interneuroni și motoneuronii anteriori sunt responsabile pentru cea mai mare parte dintre funcțiile integrative ale măduvei spinării, funcții discutate în secțiunile următoare.

Practic toate tipurile diferite de circuite neuronale descrise în Capitolul 47 se regăsesc la nivelul interneuronilor din măduva spinării, inclusiv circuite de tip *divergent, convergent, cu descărcări repetitive*, sau de alt tip. În acest capitol sunt analizate rolurile numeroase ale acestor circuite eterogene în desfășurarea actelor reflexe specifice la nivelul măduvei spinării.

Numai câteva semnale senzoriale aferente de la nervii spinali sau unele semnale provenite de la creier se termină direct la nivelul neuronilor motori anteriori. În schimb, aproape toate aceste semnale sunt transmise inițial prin interneuroni, la nivelul cărora sunt procesate corespunzător. Astfel, în **Figura 55-1** se observă că tractul corticospinal de la nivel cerebral se termină aproape în întregime la nivelul interneuronilor spinali, acolo unde impulsurile transmise prin acest tract se combină cu impulsuri de la alte tracturi spinale sau de la alți nervi spinali înainte de a converge la nivelul motoneuronilor anteriori pentru a controla funcția musculară.

Celulele Renshaw transmit impulsuri inhibitorii spre motoneuronii înconjurători. În coarnele anterioare ale măduvei spinării, în strânsă asociere cu motoneuronii, există și numeroși neuroni de dimensiuni mici denumiți *celule Renshaw.* Aproape imediat după ce axonul motoneuronului anterior părăsește corpul celular neuronal, ramuri axonale colaterale se ramifică spre celulele Renshaw adiacente. Acestea sunt *celule inhibitorii* care transmit impulsuri inhibitorii spre motoneuronii înconjurători. Astfel, stimularea fiecărui motoneuron inhibă neuronii motori adiacenți, efect denumit *inhibiție laterală.* Acest efect este important din următorul motiv: sistemul motor utilizează inhibiția laterală pentru focalizarea sau

amplificarea impulsurilor într-o manieră similară cu cea întâlnită la sistemele senzoriale - altfel spus, inhibiția laterală permite transmiterea integrală a semnalului primar în direcția dorită, în timp ce suprimă tendința semnalului de a se propaga lateral.

Conexiuni multisegmentare între niveluri diferite ale măduvei spinării - fibrele propriospinale. Mai mult de jumătate din totalul fibrelor nervoase cu traiect ascendent și descendent prin măduva spinării sunt *fibre propriospinale*. Aceste fibre au traiect de la un segment la altul al măduvei spinării. Mai mult, pe măsură ce fibrele senzoriale pătrund în măduvă pe calea rădăcinilor posterioare ale nervilor spinali, acestea se bifurcă și se ramifică atât ascendent cât și descendent în măduvă; unele dintre ramificații transmit impulsuri numai către un segment sau două, în timp ce altele transmit impulsuri către mai multe segmente medulare. Aceste fibre propriospinale ascendente și descendente asigură căi de conducere pentru reflexele multisegmentare descrise ulterior în acest capitol, inclusiv reflexele care coordonează mișcările simultane ale membrelor anterioare și posterioare.

RECEPTORII SENZORIALI MUSCULARI (FUSURILE MUSCULARE ȘI ORGANELE TENDINOASE GOLGI) ȘI ROLURILE ACESTORA ÎN CONTROLUL MUSCULAR

Controlul adecvat al funcției musculare necesită nu numai stimularea mușchilor realizată de motoneuronii anteriori din măduva spinării, ci și transmiterea informațiilor senzoriale prin mecanism de feedback continuu de la fiecare mușchi la măduvă, aceste informații indicând statusul funcțional momentan al fiecărui mușchi. Cu alte cuvinte, aceste informații vizează lungimea mușchiului, tensiunea instantanee a acestuia și viteza de modificare a lungimii sau tensiunii. Pentru a furniza aceste informații, mușchii și tendoanele acestora conțin numeroși receptori senzoriali speciali: (1) *fusuri musculare* (**Figura 55-2**), care sunt localizate la nivelul corpului muscular și care transmit sistemului nervos informații despre lungimea mușchiului sau despre rata de modificare a lungimii sale și (2) *organe tendinoase Golgi* (**Figurile 55-2** și **55-8**), care sunt localizate în tendoanele musculare și care transmit informații despre tensiunea din tendon sau despre rata de modificare a acesteia.

Majoritatea semnalelor de la acești doi receptori sunt destinate controlului muscular intrinsec. Aceste semnale operează aproape întotdeauna la nivel subconștient. Ele transmit însă cantități imense de informație nu numai măduvei spinării și cerebelului, ci și cortexului cerebral, contribuind astfel la controlul contracției musculare realizat de aceste regiuni ale sistemului nervos.

FUNCȚIA DE RECEPTOR A FUSULUI MUSCULAR

Structura și inervația motorie a fusului muscular. Organizarea fusului muscular este ilustrată în **Figura 55-3**. Fiecare fus are o lungime cuprinsă între 3 și 10 milimetri.

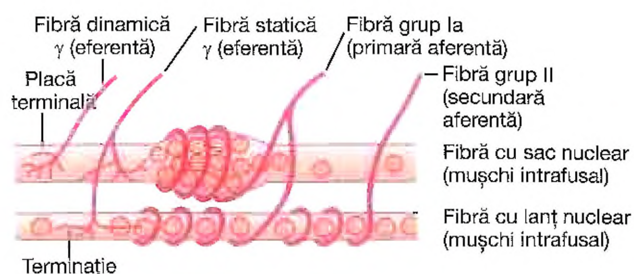


Figura 55-4. Detalii ale conexiunilor nervoase realizate la nivelul fibrelor musculare fusale cu sac nuclear și cu lanț nuclear. (*Modificat după Stein RB: Peripheral control of movement. Physiol Rev 54:225, 1974.*)

Fusul muscular este organizat în jurul a 3-12 *fibre musculare intrafusale* foarte mici, efilate la capete și atașate la glicocalixul fibrelor musculare scheletice mari *extrafusale* adiacente.

Fiecare fibră musculară intrafusală este o fibră musculară scheletică foarte mică. Totuși, regiunea centrală a fiecăreia dintre aceste fibre - adică aria localizată la mijlocul distanței dintre cele două capete – conține un număr foarte redus de filamente de actină și miozină sau nu conține deloc astfel de filamente. Din acest motiv, regiunea centrală nu se contractă simultan cu capetele. În schimb, aceasta funcționează ca receptor senzorial, după cum va fi descris ulterior. Contracția capetelor fibrelor musculare intrafusale este stimulată de *fibre nervoase motorii mici de tip gamma* cu originea în motoneuronii mici de tip A gamma din coarnele anterioare ale măduvei spinării, după cum a fost prezentat anterior. Aceste fibre nervoase motorii gamma sunt denumite și *fibre eferente gamma*, spre deosebire de *fibrele* mari *eferente alfa* (fibre nervoase de tip Aα) care inervează fibrele musculare scheletice extrafusale.

Inervația senzorială a fusului muscular. Regiunea receptoare a fusului muscular este zona centrală a acestuia. În această zonă, fibrele musculare intrafusale nu conțin elemente contractile - actină și miozină. După cum este ilustrat în **Figura 55-3** și mai detaliat în **Figura 55-4**, fibrele senzoriale au originea în această zonă centrală. Ele sunt stimulate de întinderea regiunii de mijloc a fusului. Se observă că receptorii de la nivelul fusurilor musculare pot fi stimulați în două moduri:

1. Alungirea întregului mușchi întinde zona mijlocie a fusului și în acest mod stimulează receptorul.
2. Chiar dacă lungimea mușchiului nu se modifică, contracția capetelor fibrelor musculare intrafusale determină întinderea zonei mijlocii a fusului și astfel stimulează receptorul.

În această regiune centrală receptoare a fusului muscular există două tipuri de terminații senzoriale, *terminații aferente primare* și *terminații aferente secundare*.

Terminațiile senzoriale primare. În centrul zonei receptoare, o fibră nervoasă senzorială mare este dispusă circular în jurul regiunii centrale a fiecărei fibre intrafusale,

formând așa-numita *terminație aferentă primară* sau *terminație anulospirală*. Această fibră nervoasă este de tip Ia, are un diametru mediu de 17 microni și transmite impulsuri senzoriale către măduva spinării cu viteze de 70-120 m/sec, la fel de rapid ca orice altă fibră nervoasă din organism.

Terminațiile senzoriale secundare. Conform **Figurilor 55-3** și **55-4**, regiunea receptoare situată de o parte și de alta a terminației primare este inervată de una sau două fibre nervoase senzoriale mai mici - de tip II, cu diametrul mediu de 8 microni. Aceste terminații senzoriale sunt denumite *terminații aferente secundare*; uneori acestea sunt dispuse circular în jurul fibrelor intrafusale ca și fibrele de tip Ia, însă de obicei se ramifică asemeni unor ramuri.

Clasificarea fibrelor musculare intrafusale în fibre cu sac nuclear și fibre cu lanț nuclear - răspunsurile dinamic și static ale fusului muscular. Fibrele musculare intrafusale se împart în două categorii: (1) *fibre musculare cu sac nuclear* (între 1 și 3 în fiecare fus), în care mai mulți nuclei sunt agregați în formațiuni „sacciforme" dispuse în zona centrală a regiunii receptoare, după cum se observă la fibra din partea superioară a **Figurii 55-4** și (2) *fibre musculare cu lanț nuclear* (între 3 și 9), care au diametrul și lungimea de aproximativ jumătate din cea a fibrelor cu sac nuclear, iar nucleii sunt aliniați sub forma unui lanț dispus la nivelul întregii regiuni receptoare, după cum se observă în cazul fibrei din partea inferioară a figurii. Terminațiile nervoase senzoriale primare (fibrele senzoriale cu diametru de 17 microni) sunt stimulate atât de fibrele intrafusale cu sac nuclear cât și de cele cu lanț nuclear. În mod contrar, terminațiile senzoriale secundare (fibrele cu diametru de 8 microni) sunt de obicei stimulate numai de fibrele cu lanț nuclear. Aceste relații sunt ilustrate în **Figura 55-4**.

Răspunsul terminațiilor primare și al terminațiilor secundare la lungimea receptorului – răspunsul „static". Când zona receptoare a fusului muscular este întinsă *lent*, numărul impulsurilor transmise atât de la terminațiile nervoase primare cât și de la cele secundare crește aproape direct proporțional cu gradul de întindere, iar terminațiile continuă să transmită aceste impulsuri mai multe minute. Efectul este denumit *răspuns static* al receptorului fusal, ceea ce înseamnă că atât terminațiile primare cât și cele secundare continuă să transmită impulsuri cel puțin câteva minute în cazul în care fusul muscular rămâne întins.

Răspunsul terminațiilor nervoase primare (dar nu și al terminațiilor secundare) la viteza de variație a lungimii receptorului – răspunsul „dinamic". Când lungimea receptorului fusal crește brusc, terminațiile nervoase primare (însă nu și cele secundare) sunt stimulate deosebit de intens. Această stimulare în exces a terminațiilor primare este denumită *răspuns dinamic*, ceea ce înseamnă că terminațiile primare răspund extrem de activ la o viteză crescută a *variației lungimii* fusului muscular. Inclusiv în cazul în care lungimea receptorului fusal crește numai cu o fracțiune de micron, dacă această creștere se realizează într-o fracțiune de secundă, receptorii primari transmit un număr foarte mare de impulsuri prin fibrele senzoriale mari de 17 microni, *însă numai atât timp cât lungimea fusului crește*. Imediat după încetarea creșterii lungimii, rata generării impulsurilor revine la nivelul mult mai redus ce caracterizează răspunsul static care rămâne prezent în semnal.

În mod contrar, când receptorul fusal se scurtează, impulsurile generate sunt total opuse. Astfel, terminațiile primare trimit impulsuri foarte puternice, pozitive sau negative, spre măduva spinării, care informează despre orice modificare a lungimii fusului muscular.

Controlul intensității răspunsurilor static și dinamic realizat de neuronii motori gamma. Nervii motori gamma care inervează fusul muscular sunt clasificați în două tipuri: *gamma-dinamici (gamma-d)* și *gamma-statici (gamma-s)*. Primii stimulează în principal fibrele intrafusale cu sac nuclear, iar ceilalți stimulează fibrele intrafusale cu lanț nuclear. Când fibrele motorii gamma-d stimulează fibrele musculare cu sac nuclear, răspunsul dinamic al fusului muscular este intens amplificat, în timp ce răspunsul static este influențat în mică măsură. În schimb, stimularea fibrelor motorii gamma-s, care excită fibrele musculare cu lanț nuclear, amplifică răspunsul static și au numai influență redusă asupra răspunsului dinamic. Paragrafele următoare ilustrează faptul că aceste două tipuri de răspunsuri ale fusurilor musculare sunt importante pentru diferitele tipuri de control muscular.

Descărcarea continuă a fusurilor musculare în condiții normale. În mod normal, în special când există un grad de stimulare al fibrelor motorii gamma, fusurile musculare emit continuu impulsuri nervoase senzoriale. Întinderea fusurilor musculare amplifică rata descărcării, în timp ce scurtarea acestora reduce această rată. Astfel, fusurile pot trimite spre măduva spinării *semnale pozitive* - altfel spus, un număr crescut de impulsuri care indică întinderea musculară - sau *semnale negative* - un număr de impulsuri situat sub nivelul normal, care indică faptul că mușchiul nu este întins.

REFLEXUL DE ÎNTINDERE MUSCULARĂ

Cea mai simplă manifestare a funcției fusului muscular este *reflexul de întindere musculară* (sau *reflexul miotatic*). Întinderea bruscă a unui mușchi stimulează fusurile, ceea ce determină contracția reflexă a fibrelor musculare scheletice mari ale mușchiului alungit și ale mușchilor sinergici adiacenți.

Circuitele neuronale ale reflexului de întindere. În **Figura 55-5** este ilustrat circuitul reflexului de întindere, fiind prezentată o fibră nervoasă proprioceptivă de tip Ia cu originea la nivelul fusului muscular și care pătrunde în rădăcina posterioară a nervului spinal. O ramificație a acestei fibre pătrunde direct în cornul anterior al substanței cenușii

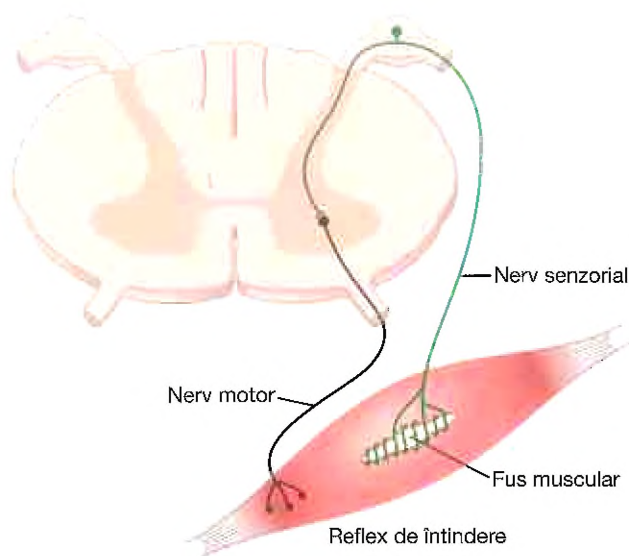


Figura 55-5. Circuitul neuronal al reflexului de întindere.

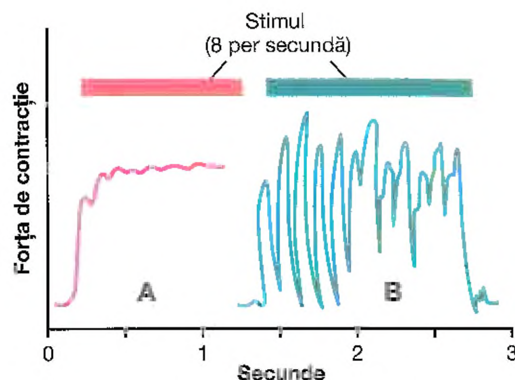


Figura 55-6. Contracție musculară determinată de un impuls sosit la nivelul măduvei spinării, în două situații: *curba A*, în cazul unui mușchi normal și *curba B*, în cazul unui mușchi ale cărui fusuri musculare au fost denervate prin secționarea rădăcinilor posterioare ale nervilor spinali, cu 82 de zile anterior. De remarcat în *curba A* efectul de atenuare generat de reflexul de fus muscular. (*Modificat după Creed RS, Denney-Brown D, Eccles JC, et al: Reflex Activity of the Spinal Cord. New York: Oxford University Press, 1932.*)

medulare și face sinapsă cu motoneuroni anteriori care trimit fibre nervoase motorii eferente către același mușchi ale cărui fibre musculare fusale au fost stimulate. Aceasta este o *cale monosinaptică* ce permite generarea unui semnal reflex care revine cu cea mai mică întârziere posibilă înapoi la mușchi după excitația fusului. Majoritatea fibrelor de tip II de la fusul muscular fac sinapsă cu multipli interneuroni din substanța cenușie medulară, iar aceștia transmit impulsuri întârziate către motoneuronii anteriori sau deservesc alte funcții.

Reflexul de întindere dinamic și reflexul de întindere static. Reflexul de întindere poate fi împărțit în două componente: reflexul de întindere dinamic și reflexul de întindere static. *Reflexul de întindere dinamic* este declanșat de impulsuri dinamice puternice transmise de la terminațiile senzoriale primare ale fusurilor musculare, generate de întinderea sau relaxarea rapidă a acestora. Altfel spus, întinderea sau relaxarea bruscă a unui mușchi declanșează un impuls puternic transmis la nivelul măduvei spinării; acesta produce o contracție reflexă instantanee intensă (sau o reducere a contracției) a aceluiași mușchi în care a fost generat impulsul inițial. *Acest reflex are rolul de a se opune variațiilor bruște ale lungimii musculare.*

Reflexul de întindere dinamic se epuizează la o fracțiune de secundă după întinderea (sau relaxarea) mușchiului la noua sa lungime, însă ulterior un *reflex de întindere static*, mai slab, continuă pentru o perioadă lungă de timp. Acest reflex este declanșat de semnale statice continue transmise de la nivelul receptorilor atât prin terminații primare cât și prin terminații secundare. Rolul reflexului static de întindere este de a menține relativ constant gradul contracției musculare, cu excepția situațiilor în care sistemul nervos transmite o altă comandă.

Funcția de „atenuare" a reflexelor de întindere static și dinamic în uniformizarea contracției musculare. O funcție deosebit de importantă a reflexului de întindere este capacitatea acestuia de a împiedica oscilațiile sau mișcările sacadate ale corpului. Aceasta este funcția de *atenuare*, sau uniformizare.

Transmiterea semnalelor de la măduva spinării la mușchi se realizează adesea într-o manieră neregulată, în care intensitatea semnalului crește pentru câteva milisecunde, apoi scade, ulterior trece la un alt nivel și așa mai departe. Un astfel de semnal induce contracții musculare spastice atunci când fusul muscular nu funcționează satisfăcător. Acest efect este demonstrat în **Figura 55-6**. În curba A, reflexul de fus muscular al mușchiului excitat este intact. Se observă că în acest caz contracția este relativ regulată, cu toate că nervul motor corespunzător mușchiului este stimulat cu o frecvență de numai 8 semnale pe secundă. Curba B ilustrează același experiment la un animal în cazul căruia terminațiile senzoriale ale fusurilor musculare au fost secționate cu 3 luni înainte. În acest caz contracția musculară este neregulată. Astfel, curba A demonstrează grafic capacitatea mecanismului de atenuare de a regulariza contracțiile musculare, chiar dacă semnalele aferente primare ale sistemului motor muscular sunt sacadate. Acest efect poate fi denumit și *funcția de uniformizare* a reflexului fusului muscular.

ROLUL FUSULUI MUSCULAR ÎN CONTROLUL VOLUNTAR AL ACTIVITĂȚII MOTORII

Pentru a sublinia importanța sistemului eferent gamma, trebuie menționat că 31% din toate fibrele motorii care asigură inervația mușchilor sunt fibre eferente mici de tip A gamma și nu fibre motorii mari de tip A alfa. Semnalele transmise de la cortexul motor sau de la orice altă regiune a creierului spre motoneuronii alfa determină în majoritatea cazurilor stimularea simultană a motoneuronilor gamma, efectul fiind denumit *coactivarea* neuronilor motori alfa și gamma. Ca rezultat, atât fibrele musculare scheletice

extrafusale cât și fibrele musculare intrafusale se contractă simultan.

Contracția fibrelor musculare intrafusale simultan cu fibrele musculare scheletice mari are efect dublu: în primul rând, împiedică modificarea lungimii regiunii receptor a fusului muscular în timpul contracției întregului mușchi. Astfel, coactivarea împiedică reflexul de fus muscular să se opună contracției musculare. În al doilea rând, menține la niveluri adecvate funcția de atenuare a fusului muscular, indiferent de variația lungimii musculare. De exemplu, în cazul în care contracția sau relaxarea fusului muscular nu s-ar realiza simultan cu fibrele musculare mari, regiunea receptor a fusului ar fi uneori laxă și alteori prea întinsă, iar în niciuna dintre aceste situații nu ar opera în condiții optime pentru funcționarea fusului.

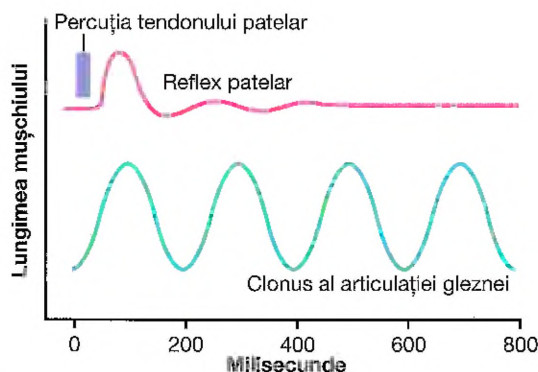


Figura 55-7. Miograme înregistrate la nivelul mușchiului cvadriceps în timpul activării reflexului rotulian (*sus*) și la nivelul mușchiului gastrocnemian în timpul clonusului gleznei (*jos*).

Arii cerebrale cu rol în controlul sistemului motor gamma

Sistemul eferent gamma este stimulat în mod specific de semnale provenite din regiunea *facilitatoare bulbo-reticulată* a trunchiului cerebral și secundar de impulsuri transmise spre regiunea bulbo-reticulată de (1) *cerebel*, (2) *ganglionii bazali* și (3) *cortexul cerebral*.

Există informații insuficiente despre mecanismele concrete prin care se realizează controlul sistemului eferent gamma. Cu toate acestea, deoarece regiunea facilitatoare bulbo-reticulată este implicată în contracțiile antigravitaționale și deoarece mușchii antigravitaționali au un număr mare de fusuri musculare, se pare că mecanismul eferent gamma deține un rol important în atenuarea mișcărilor diferitelor regiuni ale corpului în timpul mersului și alergatului.

Sistemul fusurilor musculare stabilizează poziția corpului în timpul acțiunilor motorii efectuate în tensiune. Una dintre cele mai importante funcții ale fusurilor musculare este stabilizarea poziției corpului în timpul acțiunii motorii în tensiune. În acest scop, regiunea facilitatoare bulbo-reticulată și ariile asociate din trunchiul cerebral transmit impulsuri excitatorii prin fibrele nervoase gamma spre fibrele musculare intrafusale ale fusurilor musculare. Acestea determină scurtarea capetelor fusurilor și întinderea regiunilor centrale cu rol de receptor, amplificând astfel semnalul generat de acestea. Dacă fusurile localizate la nivelul ambelor părți ale unei articulații sunt activate simultan, stimularea reflexă a mușchilor scheletici corespunzători crește, astfel încât acești mușchi acționează în mod antagonist la nivelul articulației. Efectul net este stabilizarea poziției articulației, iar reflexele de întindere foarte sensibile care acționează pe ambele fețe ale articulației se opun oricărei forțe care tinde să deplaseze articulația din poziția respectivă.

Atunci când este necesară îndeplinirea unei funcții musculare care necesită un grad înalt de poziționare fină și exactă, stimularea fusurilor musculare adecvate realizată de impulsuri cu originea în regiunea facilitatoare bulbo-reticulată a trunchiului cerebral stabilizează pozițiile articulațiilor mari. Aceasta contribuie considerabil la efectuarea mișcărilor voluntare fine (ale degetelor sau ale altor regiuni ale corpului) necesare pentru acțiunile motorii complexe.

Aplicații clinice ale reflexului de întindere

Examenul clinic al pacientului include verificarea integrității reflexelor de întindere. Scopul este determinarea gradului excitației de fond, sau a tonusului muscular asigurat de impulsurile transmise prin căile corticospinale. Aceste reflexe sunt generate după cum urmează.

Reflexul rotulian și alte reflexe musculare pot fi folosite pentru a determina sensibilitatea reflexelor de întindere. În practica medicală, metoda utilizată pentru a determina sensibilitatea reflexelor de întindere este declanșarea reflexului rotulian (patelar) sau a altor reflexe musculare. Reflexul rotulian este declanșat prin simpla percuție a tendonului rotulian cu un ciocănel pentru reflexe; percuția determină întinderea instantanee a mușchiului cvadriceps femural și activează un *reflex de întindere dinamic* ce determină mișcarea bruscă a gambei spre anterior. Partea superioară a **Figurii 55-7** ilustrează o miogramă a mușchiului cvadriceps femural înregistrată în timpul reflexului rotulian.

Reflexe similare pot fi declanșate la nivelul oricărui alt mușchi al corpului, prin percuția tendonului muscular sau chiar prin percuția corpului muscular. Cu alte cuvinte, întinderea bruscă a fusurilor musculare este suficientă pentru activarea unui reflex de întindere dinamic.

Reflexele musculare sunt utilizate de către medicii neurologi pentru a evalua gradul de facilitare al centrilor medulari. Atunci când numeroase impulsuri cu rol facilitator sunt transmise din regiunile superioare ale sistemului nervos central spre măduvă, reflexele musculare sunt considerabil exagerate. În mod contrar, în cazul în care impulsurile facilitatoare sunt reduse sau anulate, reflexele musculare sunt considerabil diminuate sau absente. Aceste reflexe sunt utilizate cel mai frecvent pentru determinarea prezenței sau absenței spasticității musculare produsă de

leziuni ale regiunilor motorii cerebrale sau de boli care stimulează aria facilitatoare bulbo-reticulată din trunchiul cerebral. De obicei, leziunile întinse ale *ariilor motorii ale cortexului cerebral*, însă nu ale regiunilor inferioare pentru controlul motricității (în special leziunile produse de accidente vasculare cerebrale sau de tumori cerebrale), determină exagerarea puternică a reflexelor musculare care interesează mușchii din jumătatea opusă a corpului.

Clonusul – oscilația reflexelor musculare. În anumite condiții, reflexele musculare pot oscila, fenomen cunoscut sub denumirea de *clonus* (a se vedea miograma din partea inferioară a **Figurii 55-7**). Oscilația poate fi exemplificată în cazul clonusului gleznei, după cum urmează.

Dacă o persoană care stă pe vârfurile picioarelor își lasă brusc greutatea pe toată suprafața plantei, se produce întinderea mușchilor gastrocnemieni, urmată de transmiterea impulsurilor pentru reflexul de întindere de la fusurile musculare la măduva spinării. Aceste impulsuri excită reflex mușchiul întins, ceea ce determină ridicarea corpului. După o fracțiune de secundă, contracția reflexă a mușchiului se epuizează iar corpul cade din nou, întinzând astfel fusurile musculare pentru a doua oară. Din nou, un reflex de întindere dinamic produce ridicarea corpului, însă și acesta dispare după o fracțiune de secundă, iar corpul cade încă o dată și ciclul este reluat. În acest fel, reflexul de întindere al mușchiului gastrocnemian continuă să oscileze, adeseori pentru perioade lungi de timp, fenomen denumit clonus.

Clonusul apare de obicei când reflexul de întindere este înalt sensibilizat de impulsuri facilitatorii transmise de creier. De exemplu, la un animal decerebrat, la care reflexele de întindere sunt înalt facilitate, clonusul se produce cu ușurință. Pentru a determina gradul de facilitare al măduvei spinării, medicii neurologi testează pacienții pentru depistarea clonusului prin întinderea bruscă a unui mușchi și prin aplicarea unei forțe de întindere constante asupra acestuia. Apariția clonusului indică în acest caz un grad înalt de facilitare.

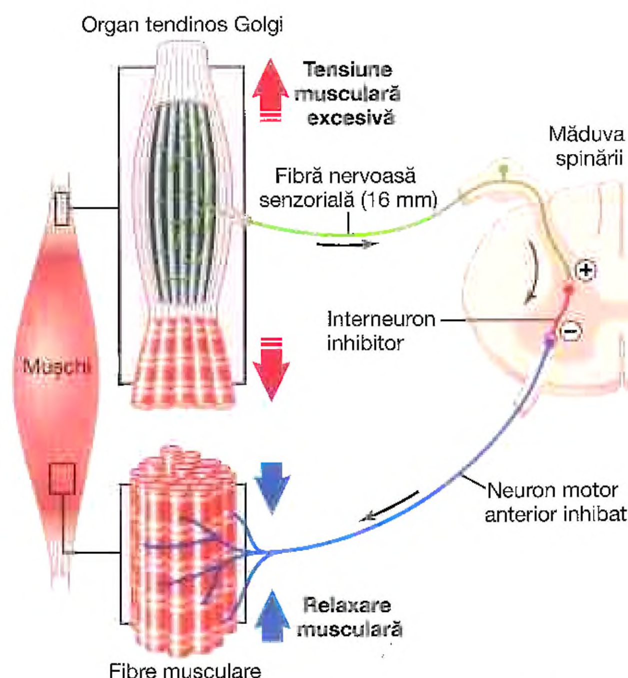


Figura 55-8. Reflex tendinos Golgi. Tensiunea musculară excesivă stimulează receptorii senzoriali din organul tendinos Golgi. Semnalele provenite de la receptori sunt transmise printr-o fibră nervoasă aferentă senzitivă care stimulează un interneuron inhibitor din măduva spinării, inhibând activitatea motoneuronului anterior, ceea ce determină relaxarea mușchiului și protejarea acestuia împotriva tensiunii musculare excesive.

REFLEXUL TENDINOS GOLGI

Organul tendinos Golgi contribuie la controlul tensiunii musculare. Organul tendinos Golgi (sau fusul neurotendinos), ilustrat în **Figura 55-8**, reprezintă un receptor senzorial învelit într-o capsulă fibroasă care conține un număr mare de fibre tendinoase ale mușchilor scheletici. Aproximativ 10-15 fibre musculare sunt conectate cu fiecare organ tendinos Golgi, iar organul tendinos este stimulat când acest fascicul de fibre musculare este „tensionat" prin contracția sau întinderea mușchiului. Astfel, diferența majoră între stimularea organului tendinos Golgi și cea a fusului muscular constă în faptul că *fusul detectează lungimea mușchiului și modificarea acesteia*, în timp ce *organul tendinos detectează tensiunea musculară de la nivelul mușchiului.*

Organul tendinos, ca și receptorii primari ai fusului muscular, are atât un *răspuns dinamic* cât și un *răspuns static*. Cu alte cuvinte, el reacționează intens când tensiunea musculară crește brusc (răspunsul dinamic), însă acest efect se reduce după o fracțiune de secundă la un nivel mai scăzut de descărcare constantă, nivel aproape direct proporțional cu tensiunea musculară (răspunsul static). Astfel, organul tendinos Golgi oferă sistemului nervos informații instantanee despre gradul de tensiune din fiecare mic segment al fiecărui mușchi.

Transmiterea impulsurilor de la organul tendinos Golgi la nivelul sistemului nervos central. Impulsurile de la organul tendinos sunt transmise prin fibre nervoase mari de tip Ib, cu conducere rapidă, având diametrul mediu de 16 microni, fiind relativ mai mici decât cele provenite de la terminațiile primare ale fusurilor musculare. Aceste fibre, ca și cele de la terminațiile primare ale fusului muscular, transmit impulsuri care ajung atât în arii locale din măduva spinării, cât și (după sinapsa în cornul dorsal al măduvei) la cerebel prin căi nervoase lungi (cum sunt tracturile spinocerebeloase) și la cortexul cerebral (prin alte căi). Impulsurile locale din măduva spinării excită un singur interneuron *inhibitor* care inhibă neuronul motor anterior. Acest circuit local inhibă direct mușchiul respectiv, fără a afecta mușchii adiacenți. Relația între impulsurile transmise spre creier și funcția cerebelului și a altor regiuni cerebrale în controlul muscular este discutată în Capitolul 57.

Reflexul tendinos previne creșterea excesivă a tensiunii musculare. Stimularea organelor tendinoase Golgi ale unui tendon muscular prin creșterea tensiunii în mușchiul corespunzător inițiază transmiterea impulsurilor spre măduva spinării pentru a genera un reflex în mușchiul respectiv. Acest reflex este în întregime *inhibitor* și asigură un mecanism de *feedback negativ* care împiedică creșterea excesivă a tensiunii musculare.

Atunci când tensiunea din mușchi - și implicit din tendon - devine extrem de mare, efectul inhibitor generat de organul tendinos poate fi atât de puternic încât induce o reacție bruscă în măduva spinării, care determină relaxarea instantanee a întregului mușchi. Acest efect este denumit *reacție de alungire* și reprezintă probabil un mecanism de protecție pentru împiedicarea ruperii mușchiului sau a avulsiei tendonului de la nivelul inserțiilor sale osoase.

Rolul posibil al reflexului tendinos în egalizarea forței de contracție la nivelul fibrelor musculare. O altă funcție probabilă a reflexului tendinos Golgi este egalizarea forțelor de contracție ale fibrelor musculare separate. Altfel spus, acele fibre care exercită o tensiune prea mare sunt inhibate de reflexul tendinos, în timp ce fibrele care exercită o tensiune prea mică sunt stimulate mai puternic din cauza absenței inhibiției reflexe. În consecință, încărcarea musculară este distribuită la nivelul tuturor fibrelor și astfel este împiedicată lezarea unor porțiuni izolate ale mușchiului, în care un număr mic de fibre musculare ar putea fi supraîncărcate.

Funcționarea fusurilor musculare și a organelor tendinoase Golgi în asociere cu controlul motor de la nivelurile superioare ale creierului

Cu toate că a fost subliniat rolul fusurilor musculare și al organelor tendinoase Golgi în cadrul controlului medular al funcțiilor motorii, aceste două organe senzoriale transmit informații și centrilor superiori ai controlului motor despre modificările instantanee care se produc în mușchi. De exemplu, tracturile spinocerebeloase dorsale transportă informații instantanee atât de la fusurile musculare cât și de la organele tendinoase Golgi direct spre cerebel, cu o viteză de conducere de aproape 120 m/sec, aceasta fiind cea mai rapidă conducere întâlnită la orice nivel al creierului sau măduvei spinării. Căi suplimentare transmit informații similare spre regiunile reticulate ale trunchiului cerebral și într-o măsură mai mică spre regiunile motorii ale cortexului cerebral. După cum a fost discutat în Capitolele 56 și 57, informațiile provenite de la acești receptori au importanță crucială în controlul prin mecanism de feedback al semnalelor motorii generate în toate aceste regiuni.

REFLEXUL DE FLEXIE ȘI REFLEXELE DE RETRAGERE

La animalul spinalizat sau decerebrat, aproape orice tip de stimul senzorial cutanat aplicat la nivelul unui membru produce contracția mușchilor flexori ai membrului respectiv, ceea ce determină retragerea membrului și îndepărtarea de stimulul nociv. Acest fenomen este denumit *reflexul de flexie*.

În forma sa clasică, reflexul de flexie este declanșat de stimularea terminațiilor nociceptoare prin înțepătură, obiect fierbinte sau ca urmare a unei leziuni, motiv pentru care este denumit și *reflex nociceptiv*, sau *reflex dureros*. Stimularea receptorilor tactili poate de asemenea genera un reflex de flexie mai slab și mai puțin prelungit.

Stimularea dureroasă a unei alte regiuni a corpului în afara membrelor determină *îndepărtarea zonei de stimul*, însă reflexul nu este limitat la mușchii flexori, cu toate că reprezintă același tip de reflex. Din acest motiv, numeroasele

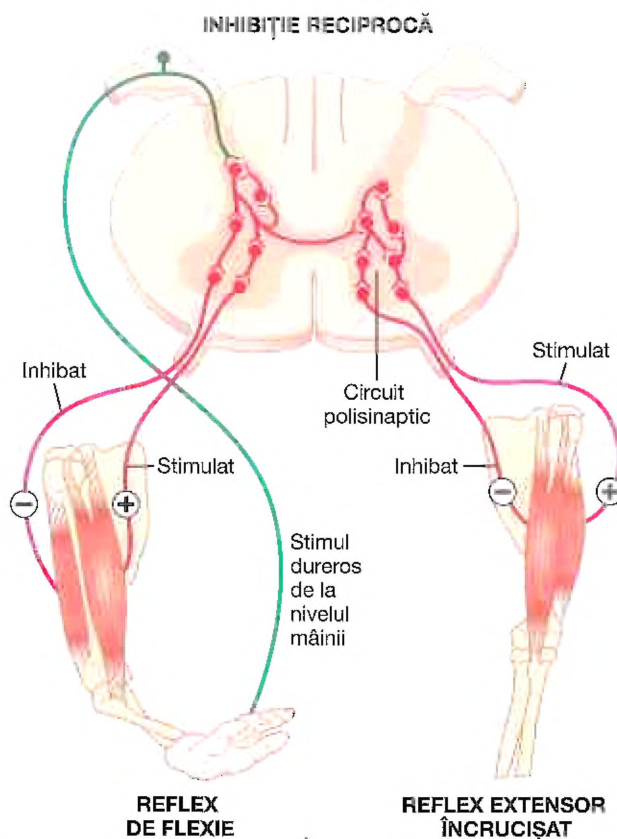


Figura 55-9. Reflexul de flexie, reflexul extensor încrucișat și inhibiția reciprocă.

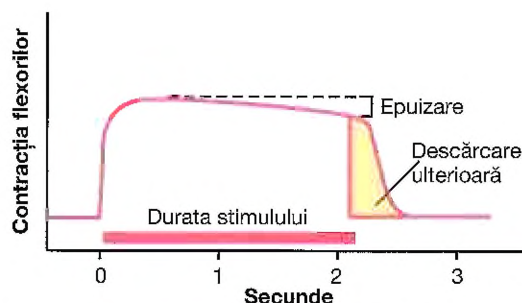


Figura 55-10. Miograma reflexului de flexie, observându-se debutul rapid al reflexului, intervalul de epuizare, și în final descărcarea ulterioară după încetarea aplicării stimulului.

tipare ale acestor reflexe din diferite regiuni ale corpului sunt denumite *reflexe de retragere.*

Mecanismul neuronal al reflexului de flexie. În partea stângă a **Figurii 55-9** sunt ilustrate căile neuronale pentru reflexul de flexie. În acest caz, un stimul dureros este aplicat la nivelul mâinii stângi, ceea ce produce contracția reflexă a mușchilor flexori ai brațului și îndepărtarea mâinii de stimulul dureros.

Căile pentru declanșarea reflexului de flexie nu fac sinapsă direct în motoneuronii anteriori, ci inițial în interneuronii medulari și numai secundar în neuronii motori. Cele mai scurte căi de transmitere a reflexelor polisinaptice sunt alcătuite din trei sau patru interneuroni, însă majoritatea arcurilor reflexe conțin mai mulți neuroni și implică următoarele tipuri de circuite elementare: (1) circuite divergente pentru propagarea impulsurilor către mușchii care asigură reflexul de retragere; (2) circuite pentru inhibarea mușchilor antagoniști, denumite *circuite de inhibiție reciprocă;* și (3) circuite pentru *descărcarea ulterioară* de durată a neuronilor, care durează mai multe fracțiuni de secundă după încetarea stimulului.

Figura 55-10 ilustrează o miogramă tipică a unui mușchi flexor pe parcursul unui reflex de flexie. Răspunsul flexor apare la câteva milisecunde după stimularea unei terminații nervoase nociceptoare. După alte câteva secunde, reflexul *se epuizează,* element caracteristic tuturor reflexelor integrative complexe ale măduvei spinării. În final, după încetarea stimulului, tonusul muscular revine la normal, dar numai după câteva milisecunde din cauza descărcării ulterioare. Durata descărcării ulterioare depinde de intensitatea stimulului senzorial care a declanșat reflexul; un stimul tactil slab nu produce aproape deloc descărcare ulterioară, însă după un stimul dureros puternic descărcarea ulterioară poate dura o secundă sau mai mult.

Descărcarea ulterioară care se produce în timpul reflexului de flexie se datorează ambelor tipuri de circuite cu descărcare repetitivă discutate în Capitolul 47. Studiile de electrofiziologie au indicat faptul că descărcarea ulterioară imediată, cu durata între 6 și 8 milisecunde, este rezultatul descărcării repetitive a interneuronilor stimulați. De asemenea, descărcarea ulterioară prelungită apare după stimuli dureroși puternici, când transmiterea se realizează prin căi recurente care inițiază oscilații în circuitele reverberante de la nivelul interneuronilor. Acestea transmit impulsuri spre motoneuronii anteriori, uneori timp de câteva secunde după încetarea semnalului senzorial aferent.

Astfel, reflexul de flexie este un reflex de apărare care îndepărtează zona stimulată de agentul nociv. Mai mult, datorită descărcării ulterioare, reflexul poate menține zona afectată la distanță de stimul încă 0,1-3 secunde după încetarea stimulării. În acest interval de timp, alte reflexe și acțiuni ale sistemului nervos central pot deplasa întregul corp la distanță de stimulul dureros.

Tiparul de retragere. Tiparul de retragere care apare când este activat reflexul de flexie depinde de tipul de nerv

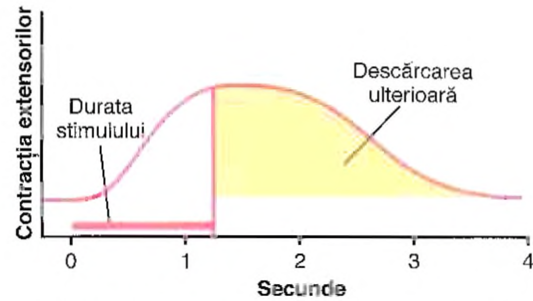


Figura 55-11. Miograma unui reflex extensor încrucișat, observându-se debutul lent, dar și descărcarea ulterioară prelungită.

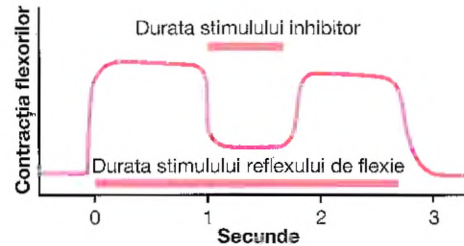


Figura 55-12. Miograma unui reflex de flexie, observându-se inhibiția reciprocă determinată de un stimul inhibitor cu originea la nivelul unui reflex de flexie mai puternic, activat în jumătatea opusă a corpului.

senzorial stimulat. Astfel, un stimul dureros aplicat la nivelul feței mediale a brațului activează nu numai contracția mușchilor flexori ai brațului, ci și contracția mușchilor abductori care deplasează brațul spre exterior. Cu alte cuvinte, centrii integrativi ai măduvei determină contracția acelor mușchi care pot îndepărta cel mai eficient regiunea afectată a corpului de stimulul dureros. Cu toate că acest principiu este valabil pentru orice regiune a corpului, el este mai bine reprezentat în cazul membrelor, datorită reflexelor de flexie extrem de dezvoltate de la acest nivel.

REFLEXUL EXTENSOR ÎNCRUCIȘAT

La aproximativ 0,2-0,5 secunde după activarea reflexului de flexie la nivelul unui membru, se produce extensia membrului opus. Acest fenomen este denumit *reflexul extensor încrucișat.* Extensia membrului opus poate deplasa întregul corp la distanță de obiectul care a determinat stimularea dureroasă a membrului care s-a retras.

Mecanismul neuronal al reflexului extensor încrucișat. Partea dreaptă a **Figurii 55-9** (corespunzătoare mâinii drepte) ilustrează circuitul neuronal responsabil pentru reflexul extensor încrucișat, demonstrând faptul că impulsurile provenite de la terminațiile nervoase senzoriale trec în jumătatea opusă a măduvei pentru a excita mușchii extensori. Deoarece reflexul extensor încrucișat nu debutează decât la 200-500 milisecunde după aplicarea stimulului dureros inițial, este evident faptul că arcul reflex cuprinde numeroși interneuroni dispuși între primul neuron senzorial și neuronii motori ai regiunii opuse a măduvei, responsabili pentru extensia încrucișată. După îndepărtarea stimulului

dureros, reflexul extensor încrucișat are o durată mai mare a descărcării ulterioare în comparație cu reflexul de flexie. Și în acest caz se presupune că această descărcare ulterioară prelungită se datorează circuitelor reverberante existente între interneuroni.

Figura 55-11 ilustrează o miogramă tipică înregistrată la nivelul unui mușchi implicat într-un reflex extensor încrucișat. În imagine se observă perioada relativ lungă de latență înainte de inițierea reflexului și descărcarea ulterioară prelungită după încetarea stimulării. Aceasta din urmă este benefică deoarece menține regiunea afectată la distanță de stimulul dureros până când alte reacții nervoase determină îndepărtarea întregului corp de agentul nociv.

INHIBIȚIA RECIPROCĂ ȘI INERVAȚIA RECIPROCĂ

În paragrafele anterioare a fost menționat de mai multe ori faptul că stimularea unui grup de mușchi se asociază adeseori cu inhibiția unui alt grup. De exemplu, când un reflex de întindere excită un mușchi, determină adesea și inhibarea simultană a mușchilor antagoniști. Acesta este fenomenul de *inhibiție reciprocă*, iar circuitul neuronal care stă la baza acestei relații reciproce este denumit *inervație reciprocă*. În mod similar, adeseori există relații reciproce între mușchii celor două jumătăți ale corpului, după cum a fost exemplificat de reflexele de flexie și de extensie descrise anterior.

Figura 55-12 ilustrează un exemplu tipic de inhibiție reciprocă. În acest caz, un reflex de flexie moderat, însă prelungit, este activat la nivelul unui membru; în timp ce acest reflex este activ, un reflex de flexie mai puternic este activat în membrul corespunzător din jumătatea opusă a corpului. Acest reflex mai puternic trimite impulsuri inhibitorii reciproce spre primul membru și reduce gradul de flexie al acestuia. În final, încetarea reflexului mai puternic permite reflexului inițial să revină la intensitatea anterioară.

REFLEXELE DE POSTURĂ ȘI LOCOMOȚIE

REFLEXELE MEDULARE DE POSTURĂ ȘI LOCOMOȚIE

Reacția pozitivă de sprijin. La animalul decerebrat, presiunea aplicată la nivel plantar determină extensia membrului împotriva presiunii aplicate asupra piciorului. Acest reflex este atât de puternic, încât dacă animalul cu secțiune medulară efectuată în urmă cu câteva luni (deci care prezintă reflexe exagerate) este plasat pe cele patru membre în poziție verticală, reflexul determină rigiditate suficientă a membrelor astfel încât acestea să poată susține greutatea corpului. Acest reflex este denumit *reacție pozitivă de sprijin*.

Reacția pozitivă de sprijin are la bază un arc reflex constituit din mai mulți interneuroni, similar cu circuitele responsabile pentru reflexul de flexie și pentru reflexul extensor încrucișat. Locul aplicării presiunii pe plantă determină direcția extensiei membrului; presiunea aplicată lateral determină extensie în direcția respectivă, un efect denumit *reacție magnet*. Aceasta previne căderea laterală a animalului de partea respectivă.

Reflexele medulare "de redresare posturală". Când un animal spinalizat este așezat pe o parte, acesta va efectua mișcări necoordonate în încercarea de a se ridica în poziție verticală. Fenomenul este denumit *reflex medular de redresare posturală* (*de îndreptare a corpului* în poziția normală). Acest reflex demonstrează faptul că unele reflexe relativ complexe asociate cu postura sunt integrate în măduva spinării. Astfel, un animal cu leziune vindecată a măduvei toracice (produsă prin secționare în zona dintre emergența nervilor pentru membrele anterioare și pentru cele posterioare) se poate ridica din poziția culcată și uneori se poate deplasa utilizând membrele posterioare simultan cu membrele anterioare. În cazul unui oposum cu secțiune similară a măduvei spinale toracice, mișcările de deplasare ale membrelor posterioare sunt aproape identice cu cele ale unui oposum normal - cu excepția faptului că acestea nu sunt sincronizate cu mișcările membrelor anterioare.

MIȘCĂRI DE PĂȘIRE ȘI DE MERS

Mișcările ritmice de pășire efectuate de un membru. Mișcările ritmice de pășire sunt observate frecvent la nivelul membrelor animalelor spinalizate. Astfel, chiar dacă măduva lombară este separată de restul măduvei spinării și se practică o secțiune longitudinală centro-medulară pentru blocarea conexiunilor neuronale existente între cele două jumătăți ale măduvei și între cele două membre, fiecare membru posterior poate efectua mișcări individuale de pășire. Flexia anterioară a membrului este urmată la aproximativ o secundă de extensia posterioară. Ulterior flexia se produce din nou, iar ciclul continuă să se repete.

Această oscilație între mușchii flexori și extensori se poate produce și în cazul întreruperii aferențelor senzoriale și se pare că este generată în principal de circuitele de inhibiție reciprocă localizate în măduva spinării, la nivelul cărora impulsurile oscilează între neuronii care controlează mușchii agoniști și antagoniști.

Impulsurile senzoriale de la nivel plantar și de la proprioceptorii periarticulari joacă un rol important în controlul presiunii plantare și al frecvenței de pășire când membrul inferior se deplasează pe o suprafață. De fapt, mecanismul medular pentru controlul pășirii este mult mai complex. De exemplu, în cazul în care vârful piciorului întâlnește un obstacol în timpul deplasării spre anterior, această mișcare va fi temporar oprită; ulterior, într-o secvență rapidă de mișcări, piciorul va fi ridicat mai sus și deplasat spre anterior pentru a depăși obstacolul. Acesta este *reflexul de împiedicare*. Astfel, măduva spinării deține un rol important în controlul mersului.

Mișcările antagoniste de deplasare a membrelor opuse. În cazul în care măduva lombară nu este secționată longitudinal pe linia mediană, deplasarea către anterior a

unui membru determină în mod normal deplasarea membrului opus spre posterior. Acest efect se datorează inervației reciproce între cele două membre.

Mișcarea în diagonală a tuturor celor patru membre – reflexul „de sincronizare". În cazul în care un animal spinalizat vindecat (cu secțiune spinală la nivelul gâtului, deasupra regiunii medulare pentru controlul membrelor anterioare) este susținut în aer la distanță de podea, întinderea membrelor activează uneori reflexe de pășire care implică toate cele patru membre. În general, mișcările de pășire sunt realizate simultan de membrele aflate pe aceeași diagonală. Acest răspuns în diagonală reprezintă o altă manifestare a inervației reciproce, de data aceasta pe întreaga distanță dintre regiunile medulare pentru controlul membrelor anterioare și posterioare. Acest tipar al deplasării este denumit *reflex de sincronizare.*

Reflexul de galop. Un alt tip de reflex care apare uneori la animalul spinalizat este *reflexul de galop,* în care ambele membre anterioare se deplasează simultan spre posterior, în timp ce ambele membre posterioare se deplasează spre anterior. Acest reflex apare atunci când la nivelul fiecărui membru este aplicată simultan o întindere sau o presiune egală; stimularea inegală activează reflexul de mișcare în diagonală a membrelor. Fenomenul este în conformitate cu tiparele normale de mers și galop, deoarece în timpul mersului sunt stimulate simultan numai un membru anterior și un membru posterior, ceea ce determină continuarea deplasării. În schimb, când animalul lovește solul în timpul galopului, ambele membre anterioare și ambele membre posterioare sunt stimulate aproximativ egal; aceasta determină continuarea galopului și menținerea acestui tipar de mișcare.

Reflexul de grataj

Un reflex medular deosebit de important la unele animale este reflexul de grataj, inițiat de *senzația de prurit* sau *de gâdilat*. Acesta implică două funcții: (1) un *simț al poziției* care permite localizarea de către membrul inferior a punctului exact al iritației de pe suprafața corpului și (2) o *mișcare dus-întors de grataj*.

Simțul poziției din reflexul de grataj reprezintă o funcție înalt dezvoltată. Membrul posterior al unui animal spinalizat poate localiza prezența unui purice la nivelul scapulei, chiar dacă această mișcare presupune contracția simultană a unui număr de 19 mușchi ai membrului respectiv, conform unui tipar bine stabilit. Reflexul este mult mai complicat deoarece atunci când puricele ajunge în jumătatea opusă a corpului, membrul posterior inițial încetează acțiunea de grataj, iar membrul inferior opus execută mișcări dus-întors de grataj până la localizarea stimulului.

Mișcarea dus-întors, ca și mișcările de pășire, presupune existența unor circuite de inervație reciprocă ce generează oscilații.

Reflexele medulare care produc spasme musculare

La ființa umană, spasmul muscular local poate fi observat cu ușurință. Cel mai frecvent, cauza spasmului local este reprezentată de durerea localizată.

Spasmul muscular cauzat de fractura osoasă. Un tip de spasm important clinic apare la nivelul mușchilor localizați în jurul unei fracturi osoase. Acesta este generat de impulsuri dureroase inițiate la marginile fracturii osoase, impulsuri care determină contracția tonică a mușchilor din jurul regiunii afectate. Analgezia obținută prin injectarea unui anestezic local la nivelul marginilor fracturii determină dispariția spasmului; anestezia generală profundă a întregului corp, realizată de exemplu cu eter, determină de asemenea dispariția spasmului.

Spasmul musculaturii abdominale în peritonită. Un alt tip de spasm local produs de reflexe medulare este spasmul musculaturii abdominale cauzat de iritația peritoneului parietal în peritonită. Și în acest caz ameliorarea durerii produsă de peritonită permite relaxarea musculaturii spastice. Același tip de spasm apare adeseori în timpul intervențiilor chirurgicale; de exemplu, în timpul intervențiilor abdominale, impulsurile dureroase de la nivelul peritoneului parietal determină frecvent contracția puternică a mușchilor abdominali, care poate conduce la exteriorizarea intestinului prin incizia chirurgicală. Din acest motiv, intervențiile intraabdominale necesită anestezie profundă.

Crampele musculare. Un alt tip de spasm local este reprezentat de crampele musculare tipice. Orice factor iritant local sau anomalie metabolică de la nivelul unui mușchi, de exemplu temperatura foarte rece, lipsa fluxului sangvin sau efortul exagerat, poate genera durere sau alte semnale senzoriale care sunt transmise de la mușchi spre măduva spinării, fiind urmate de contracție musculară reflexă prin mecanism de feedback. Se presupune că această contracție amplifică stimularea acelorași receptori senzoriali, astfel încât reflexul medular determină creșterea intensității contracției. În acest mod se creează un circuit de feedback pozitiv, prin care o iritație inițială ușoară generează o contracție care crește progresiv în intensitate, până la instalarea unei crampe musculare complete.

Reflexe medulare autonome

La nivelul măduvei spinării sunt integrate numeroase tipuri de reflexe autonome segmentare, majoritatea fiind discutate în alte capitole. Pe scurt, acestea cuprind (1) modificări ale tonusului vascular cauzate de variațiile temperaturii cutanate locale (a se vedea Capitolul 74), (2) sudorația, care se produce prin aplicarea de căldură locală pe suprafața corpului (Capitolul 74); (3) reflexele gastrointestinale care controlează unele funcții motorii ale intestinului (Capitolul 63); (4) reflexe peritoneo-intestinale care inhibă motilitatea gastrointestinală ca răspuns la iritația peritoneală (Capitolul 67); și (5) reflexe de evacuare pentru golirea vezicii urinare (Capitolul 26) sau a colonului (Capitolul 64). În plus, toate reflexele segmentare pot fi uneori activate simultan sub forma așa-numitului *reflex în masă*, descris în continuare.

Reflexul în masă (al contracției generalizate). La un animal spinalizat sau la o ființă umană se produce uneori activarea excesivă a măduvei spinării, urmată de descărcări masive ale neuronilor din regiuni medulare întinse. Agentul cauzal este un stimul cutanat dureros sau supradistensia unui organ visceral, precum vezica urinară sau intestinul. Indiferent de tipul de stimul, reflexul activat, denumit *reflex în masă*, implică regiuni întinse ale măduvei spinării sau chiar măduva în totalitate. Efectele sunt următoarele: (1) contracția spastică în flexie a unei mari părți a musculaturii scheletice a corpului; (2) evacuarea conținutului colonului și vezicii urinare; (3) creșterea presiunii arteriale la valori mari (uneori presiunea sistolică poate depăși valoarea de 200 mmHg); și (4) sudorație profuză la nivelul unor suprafețe mari ale corpului.

Deoarece reflexul în masă poate dura mai multe minute, acesta este probabil rezultatul activării a numeroase circuite de reverberație care stimulează simultan regiuni întinse ale măduvei spinării. Fenomenul este similar cu mecanismul crizelor de epilepsie, care implică însă circuite de reverberație ce acționează la nivelul creierului și nu la nivelul măduvei spinării.

Secționarea măduvei spinării și șocul spinal

Secționarea bruscă a măduvei spinării la nivelul regiunii superioare a gâtului determină inițial suprimarea tuturor funcțiilor medulare, inclusiv a reflexelor medulare, reacția fiind denumită *șoc spinal*. Aceasta se produce deoarece activitatea normală a neuronilor medulari este puternic dependentă de stimularea tonică continuă asigurată de descărcarea fibrelor nervoase care ajung la măduvă de la centrii superiori, în special de impulsurile transmise prin tracturile reticulospinale, vestibulospinale și corticospinale.

După câteva ore până la câteva săptămâni, excitabilitatea neuronilor medulari este restabilită progresiv. Aceasta pare a fi o caracteristică naturală a neuronilor din toate regiunile sistemului nervos - așadar, în cazul în care neuronii își pierd sursa de impulsuri facilitatoare, aceștia își amplifică gradul de excitabilitate pentru a compensa pierderea cel puțin parțial. La majoritatea non-primatelor, excitabilitatea centrilor medulari revine la normal după un interval cuprins între câteva ore și 1-2 zile, însă la ființa umană revenirea este adeseori întârziată mai multe săptămâni și în unele cazuri nu este niciodată completă; în alte cazuri recuperarea este excesivă, cu apariția hiperexcitabilității unora sau tuturor funcțiilor medulare.

Unele dintre funcțiile măduvei spinării afectate în mod specific în timpul sau după șocul spinal sunt următoarele:

1. La instalarea șocului spinal, presiunea arterială scade instantaneu și marcat - uneori până la 40 mmHg - ceea ce demonstrează că activitatea sistemului nervos simpatic este suprimată aproape complet. Presiunea arterială revine de obicei la normal în câteva zile, inclusiv la ființa umană.
2. Toate reflexele musculare scheletice integrate la nivelul măduvei spinării sunt suprimate în stadiile inițiale ale șocului. La animalele din specii inferioare, aceste reflexe revin la normal în câteva ore până la câteva zile, iar la om într-un interval cuprins între două săptămâni și mai multe luni. Atât la animale cât și la ființele umane, unele reflexe pot deveni în final hiperexcitabile, în special în cazul în care unele căi facilitatoare care fac legătura între creier și măduvă rămân intacte, în timp ce restul măduvei este secționată. Primele reflexe care se restabilesc sunt reflexele de întindere, urmate de reflexele mai complexe (în ordine crescătoare a complexității): reflexele de flexie, reflexele posturale antigravitaționale și reminiscențe ale reflexelor de pășire.
3. La ființa umană, reflexele sacrale pentru controlul evacuării vezicii urinare și colonului sunt suprimate în primele câteva săptămâni după secționarea transversală a măduvei spinării, însă în majoritatea cazurilor acestea redevin în cele din urmă active. Aceste efecte sunt discutate în Capitolele 26 și 67.

Bibliografie

Alvarez FJ, Benito-Gonzalez A, Siembab VC: Principles of interneuron development learned from Renshaw cells and the motoneuron recurrent inhibitory circuit. Ann N Y Acad Sci 1279:22, 2013.

de Groat WC, Wickens C: Organization of the neural switching circuitry underlying reflex micturition. Acta Physiol (Oxf) 207:66, 2013.

Dietz V: Proprioception and locomotor disorders. Nat Rev Neurosci 3:781, 2002.

Dietz V, Fouad K: Restoration of sensorimotor functions after spinal cord injury. Brain 137:654, 2014.

Duysens J, Clarac F, Cruse H: Load-regulating mechanisms in gait and posture: comparative aspects. Physiol Rev 80:83, 2000.

Glover JC: Development of specific connectivity between premotor neurons and motoneurons in the brain stem and spinal cord. Physiol Rev 80:615, 2000.

Grillner S: The motor infrastructure: from ion channels to neuronal networks. Nat Rev Neurosci 4:573, 2003.

Hubli M, Bolliger M, Dietz V: Neuronal dysfunction in chronic spinal cord injury. Spinal Cord 49:582, 2011.

Jankowska E, Hammar I: Interactions between spinal interneurons and ventral spinocerebellar tract neurons. J Physiol 591:5445, 2013.

Kiehn O: Development and functional organization of spinal locomotor circuits. Curr Opin Neurobiol 21:100, 2011.

Marchand-Pauvert V, Iglesias C: Properties of human spinal interneurones: normal and dystonic control. J Physiol 586:1247, 2008.

Prochazka A, Ellaway P: Sensory systems in the control of movement. Compr Physiol 2:2615, 2012.

Proske U, Gandevia SC: The proprioceptive senses: their roles in signaling body shape, body position and movement, and muscle force. Physiol Rev 92:1651, 2012.

Rekling JC, Funk GD, Bayliss DA, et al: Synaptic control of motoneuronal excitability. Physiol Rev 80:767, 2000.

Rossignol S, Barrière G, Alluin O, Frigon A: Re-expression of locomotor function after partial spinal cord injury. Physiology (Bethesda) 24:127, 2009.

Controlul funcțiilor motorii realizat de cortex și trunchiul cerebral

Majoritatea mișcărilor „voluntare" inițiate la nivel cortical sunt rezultatul activării de către cortex a unor „tipare" funcționale stocate în regiunile cerebrale inferioare - măduva spinării, trunchiul cerebral, ganglionii bazali și cerebel. Acești centrii inferiori trimit semnale specifice care controlează activitatea musculară.

În cazul anumitor tipuri de mișcări, există însă o cale aproape directă care leagă cortexul de motoneuronii anteriori din măduva spinării, ocolind unii centri motori. Această cale este utilizată pentru controlul mișcărilor fine ale degetelor și mâinilor. Capitolul de față și Capitolul 57 explică interacțiunea dintre ariile motorii corticale și măduva spinării pentru realizarea controlului de ansamblu al motilității voluntare.

CORTEXUL MOTOR ȘI TRACTUL CORTICOSPINAL

Figura 56-1 ilustrează ariile funcționale ale cortexului cerebral. Anterior de șanțul cortical central se află *cortexul motor*, care ocupă treimea posterioară a lobilor frontali. Posterior de șanțul central este localizat *cortexul somatosenzorial* (prezentat în capitolele anterioare), care transmite spre cortexul motor multe dintre semnalele care inițiază activitățile motorii.

Cortexul motor este împărțit în trei subregiuni, fiecare dintre acestea având propria sa reprezentare topografică a grupurilor musculare și a funcțiilor motorii specifice: (1) *cortexul motor primar*, (2) *aria premotorie* și (3) *aria motorie suplimentară*.

CORTEXUL MOTOR PRIMAR

Cortexul motor primar, ilustrat în **Figura 56-1**, este localizat la nivelul primei convoluții (girus) a lobilor frontali, anterior de șanțul central. Începe lateral în dreptul fisurii lui Sylvius, se extinde cranial spre regiunea superioară a creierului, iar ulterior coboară profund în fisura longitudinală. (Această arie este identică cu aria 4 din clasificarea Brodmann pentru ariile corticale, ilustrată în **Figura 48-5**).

Figura 56-1 conține reprezentările topografice aproximative ale diferitelor arii musculare ale corpului la nivelul cortexului motor primar: aria feței și a cavității bucale în apropierea fisurii lui Sylvius; aria brațului și mâinii, în regiunea mijlocie a cortexului motor primar; trunchiul, în apropierea apexului cerebral; ariile membrului inferior și ale piciorului, în regiunea cortexului motor primar situată profund în fisura longitudinală. Această organizare topografică este ilustrată detaliat în **Figura 56-2**, unde se observă gradele de reprezentare ale diferitelor arii musculare stabilite de Penfield și Rasmussen. Această cartografiere a fost realizată prin stimularea electrică a diferitelor arii ale cortexului motor la ființe umane care au suferit intervenții neurochirurgicale. Se observă că mai mult de jumătate din întregul cortex motor primar asigură controlul mușchilor mâinilor și al mușchilor implicați în producerea vorbirii. Stimularea punctiformă a acestor arii motorii pentru vorbire și mișcarea mâinilor determină rareori contracția unui singur mușchi; de obicei, stimularea induce contracția unui grup de mușchi. Altfel spus, stimularea unui singur neuron din cortexul motor activează de obicei o mișcare specifică și nu un anumit mușchi. În acest scop, neuronul activează un „tipar" de activitate musculară, fiecare dintre mușchii implicați contribuind la intensitatea și direcția mișcării.

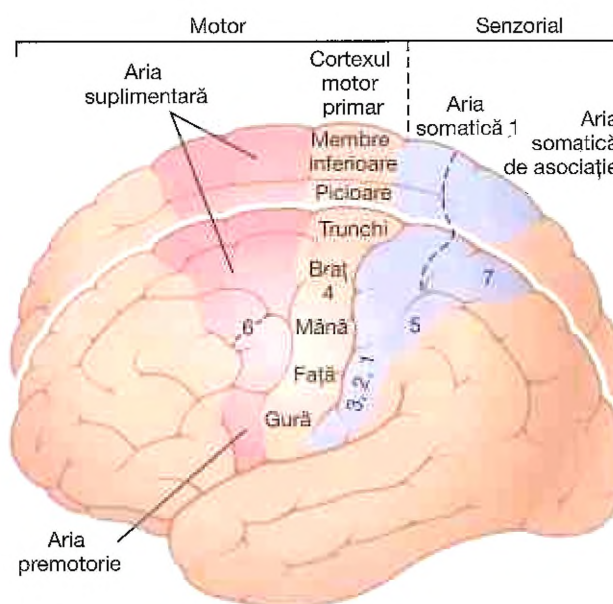


Figura 56-1. Ariile funcționale motorii și somatosenzoriale ale cortexului cerebral. Numerele 4, 5, 6 și 7 reprezintă arii corticale ale lui Brodmann, după cum este explicat în Capitolul 48.

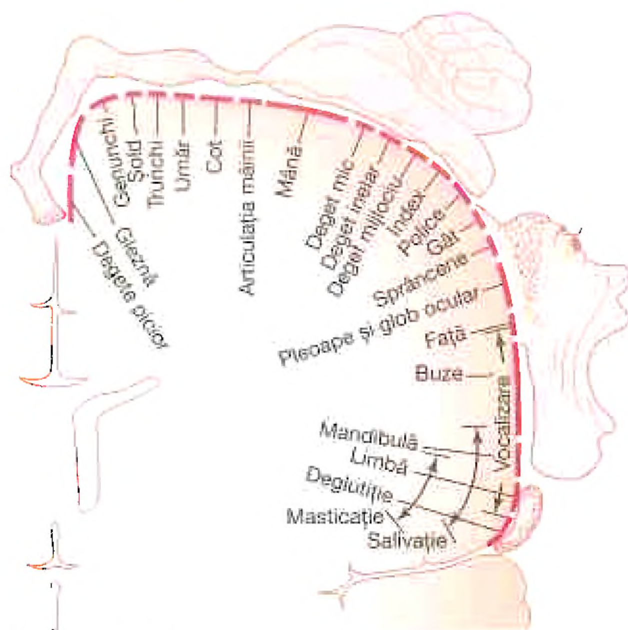


Figura 56-2. Gradul de reprezentare al diferiților mușchi ai corpului la nivelul cortexului motor. *(Redesenat după Penfield W, Rasmussen T: The Cerebral Cortex of Man: A Clinical Study of Localization of Function. New York: Hafner, 1968.)*

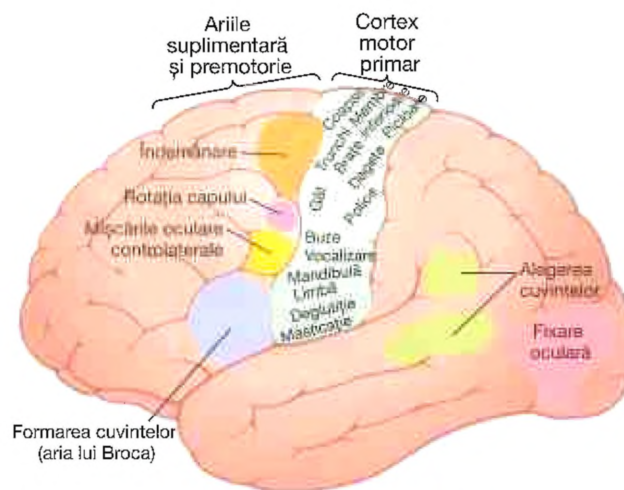


Figura 56-3. Reprezentarea diferiților mușchi ai corpului la nivelul cortexului motor și localizarea altor arii corticale responsabile pentru mișcări motorii specifice.

ARIA PREMOTORIE

Aria premotorie, ilustrată în **Figura 56-1**, se găsește la 1-3 cm anterior de cortexul motor primar, extinzându-se inferior spre fisura lui Sylvius și superior în fisura longitudinală, unde se învecinează cu aria motorie suplimentară, care are funcții similare cu cele ale ariei premotorii. Organizarea topografică a cortexului premotor este aproximativ aceeași ca și cea a cortexului motor primar, regiunile corespunzătoare cavității bucale și feței fiind localizate cel mai lateral; pe măsură ce se avansează spre superior, sunt întâlnite regiunile corespunzătoare pentru mână, braț, trunchi și picior.

Impulsurile nervoase generate în aria premotorie activează „tipare" motorii mult mai complexe în comparație cu tiparele discrete generate la nivelul cortexului motor primar. De exemplu, tiparul ar putea fi poziționarea umerilor și brațelor astfel încât mâinile să fie corect orientate pentru a putea îndeplini anumite sarcini. Pentru a obține aceste rezultate, regiunea cea mai anterioară a ariei premotorii creează inițial o „imagine motorie" a întregii mișcări care urmează a fi efectuată. În cortexul premotor posterior imaginea activează fiecare tipar succesiv de activitate musculară necesar pentru concretizarea imaginii. Această regiune posterioară a cortexului premotor trimite impulsuri direct către cortexul motor primar pentru a stimula anumiți mușchi, sau indirect, prin intermediul ganglionilor bazali și al talamusului.

O clasă specială de neuroni denumiți *neuroni în oglindă* devine activă atunci când o persoană efectuează o activitate motorie specifică sau atunci când aceasta observă o altă persoană efectuând activitatea. Astfel, activitatea acestor neuroni „reflectă" mișcările efectuate de o altă persoană ca și când observatorul ar efectua activitatea motorie specifică. Studiile imagistice cerebrale au arătat că acești neuroni transformă reprezentările senzoriale ale acțiunilor auzite sau vizualizate în reprezentări motorii ale acestor acțiuni. Mulți neurofiziologi consideră că neuronii în oglindă sunt importanți pentru înțelegerea acțiunilor altor persoane și pentru deprinderea unor noi abilități prin imitare. Astfel, cortexul premotor, ganglionii bazali, talamusul și cortexul motor primar constituie un sistem complex care realizează controlul de ansamblu al tiparelor specifice pentru coordonarea activității musculare.

ARIA MOTORIE SUPLIMENTARĂ

Aria motorie suplimentară are o altă organizare topografică pentru controlul funcțiilor motorii. Aceasta este localizată în cea mai mare parte în fisura longitudinală, însă se extinde câțiva centimetri și la nivelul cortexului frontal superior. Contracțiile generate prin stimularea acestei arii sunt cel mai frecvent bilaterale și nu unilaterale. De exemplu, stimularea ariei conduce frecvent la mișcări bilaterale de prindere, realizate simultan de ambele mâini; aceste mișcări reprezintă probabil rudimente ale funcțiilor mâinii necesare pentru cățărare. În general, această arie funcționează în asociere cu aria premotorie pentru realizarea posturii de ansamblu a corpului, mișcările de fixare ale diferitelor segmente ale corpului, mișcările conjugate ale globilor oculari, poziția capului și așa mai departe, aceste mișcări reprezentând o condiție necesară pentru controlul motor mai fin al brațelor și mâinilor realizat de aria premotorie și de cortexul motor primar.

ÎN CORTEXUL MOTOR UMAN AU FOST DESCOPERITE ARII SPECIALIZATE PENTRU CONTROLUL MOTOR

Există câteva arii motorii înalt specializate ale cortexului uman (ilustrate în **Figura 56-3**) care controlează funcții

motorii specifice. Aceste regiuni au fost localizate prin stimulare electrică sau prin constatarea pierderii unor funcții motorii în urma unor leziuni distructive produse în aceste arii corticale. Unele dintre cele mai importante regiuni specializate sunt următoarele.

Aria lui Broca (centrul motor al vorbirii). Figura 56-3 ilustrează o regiune premotorie pentru „formarea cuvintelor", localizată imediat anterior de cortexul motor primar și imediat superior de fisura lui Sylvius. Această regiune este denumită *aria lui Broca*. Lezarea ei nu împiedică vorbirea, ci determină afazie motorie sau de expresie, caracterizată prin nonfluență din cauza incapacității de a articula cuvinte complete, uneori chiar un cuvânt simplu precum „nu" sau „da". O arie corticală strâns asociată controlează funcția respiratorie, astfel încât activarea respiratorie a corzilor vocale să se poată realiza în timpul vorbirii simultan cu mișcările regiunii orale și ale limbii. În concluzie, activitatea neuronilor din aria premotorie implicată în procesul vorbirii este foarte complexă.

Aria pentru controlul mișcărilor „voluntare" ale globilor oculari. În aria premotorie, imediat deasupra ariei lui Broca, există o zonă pentru controlul mișcărilor voluntare ale ochilor. Lezarea acestei arii împiedică mișcarea *voluntară* a globilor oculari spre diferite obiecte. În schimb, ochii sunt fixați involuntar asupra unor obiecte specifice, un efect controlat de semnale cu originea în cortexul vizual occipital, după cum este explicat în Capitolul 52. Această arie frontală controlează și mișcările pleoapelor, de exemplu clipitul.

Aria pentru rotația capului. Stimularea electrică a unei zone localizate ușor superior de aria motorie de asociație determină rotația capului. Această arie este strâns asociată cu aria pentru mișcarea voluntară a globilor oculari și determină orientarea capului spre diferite obiecte.

Aria pentru mișcările coordonate ale mâinilor. În aria premotorie, imediat anterior de cortexul motor primar corespunzător mâinilor și degetelor, se află o regiune importantă pentru „deprinderile manuale". Distrugerea acestei arii prin tumori sau alte leziuni determină incapacitatea de a efectua mișcări coordonate și intenționate ale mâinilor, afecțiune denumită *apraxie motorie*.

CĂILE DE TRANSMITERE DE LA CORTEXUL MOTOR LA MUȘCHI

Eferențele motorii sunt transmise direct de la cortex la măduva spinării prin *tractul corticospinal* și indirect prin numeroase căi accesorii care includ *ganglionii bazali*, *cerebelul* și diverși *nuclei ai trunchiului cerebral*. În general, căile directe controlează mișcările discrete și detaliate, în special cele ale segmentelor distale ale membrelor, precum mâinile și degetele de la mâini.

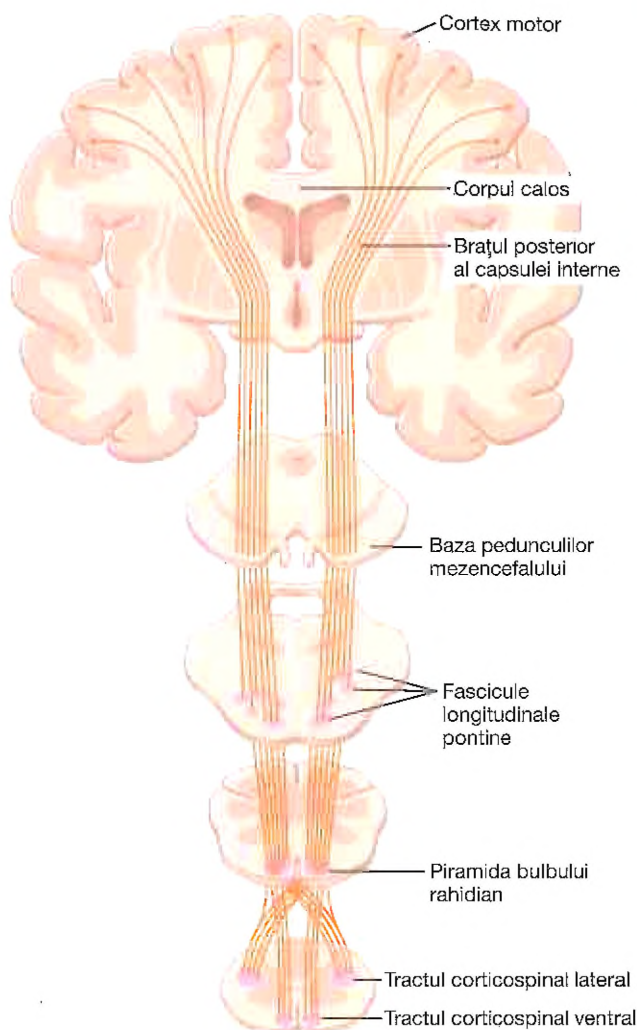


Figura 56-4. Tractul corticospinal (piramidal). (*Modificat după Ranson SW, Clark SL: Anatomy of the Nervous System. Philadelphia: WB Saunders, 1959.*)

Tractul corticospinal (piramidal)

Cea mai importantă cale eferentă de la nivelul cortexului motor este *tractul corticospinal*, denumit și *tract piramidal*, ilustrat în **Figura 56-4**. Aproximativ 30% dintre fibrele tractului corticospinal au originea în cortexul motor primar, 30% în ariile premotorie și motorie suplimentară și 40% în ariile somatosenzoriale localizate posterior de șanțul central.

După ce părăsesc cortexul, fibrele tractului piramidal au traiect descendent prin brațul posterior al capsulei interne (între nucleul caudat și putamenul ganglionilor bazali) și ulterior prin trunchiul cerebral, formând *piramidele bulbare*. Majoritatea fibrelor piramidale decusează în regiunea inferioară a bulbului, trecând în jumătatea opusă și au traiect descendent prin *tracturile corticospinale laterale* ale măduvei spinării, terminându-se în principal la nivelul interneuronilor din regiunile intermediare ale substanței cenușii medulare; câteva fibre fac sinapsă în neuronii

senzoriali de releu din cornul posterior, și un număr foarte mic de fibre ajunge direct la motoneuronii anteriori care produc contracția musculară.

Câteva dintre fibre nu decusează la nivelul bulbului, ci coboară ipsilateral prin măduvă, formând *tracturile corticospinale ventrale.* Multe dintre aceste fibre (dacă nu majoritatea) decusează la nivelul gâtului sau în regiunea toracică superioară. Aceste fibre asigură controlul mișcărilor posturale bilaterale exercitat de aria motorie suplimentară.

Cele mai reprezentative fibre ale tractului piramidal sunt fibrele mielinizate mari cu diametrul mediu de 16 microni. Aceste fibre au originea la nivelul *celulelor piramidale gigante,* denumite *celule Betz,* localizate numai în cortexul motor primar. Celulele Betz au diametru de aproximativ 60 microni, iar axonii lor transmit impulsuri nervoase spre măduva spinării cu viteză de 70 m/sec, cea mai mare viteză de transmitere a oricăror semnale de la creier la măduvă. Fiecare tract corticospinal conține aproximativ 34.000 de astfel de fibre mari cu originea în celulele Betz. Numărul total de fibre din fiecare tract corticospinal este mai mare de 1 milion, astfel încât fibrele mari reprezintă numai 3% din total. Restul de 97% sunt în principal fibre cu diametrul mai mic de 4 microni, care conduc impulsuri cu rol în menținerea tonusului spre ariile motorii medulare.

Alte căi descendente cu origine în cortexul motor. Cortexul motor dă naștere la numeroase alte fibre, în general de dimensiuni mici, care ajung în regiuni profunde ale creierului și ale trunchiului cerebral; unele dintre acestea sunt următoarele:

1. Axonii celulelor gigante Betz trimit colaterale scurte înapoi spre cortex. Se presupune că aceste colaterale inhibă regiunile corticale adiacente atunci când celulele Betz se descarcă, contribuind astfel la amplificarea semnalului excitator.
2. Un număr mare de fibre are traiect de la cortexul motor la *nucleul caudat* și *putamen.* De la acest nivel, căi adiționale se distribuie spre trunchiul cerebral și măduva spinării, după cum va fi discutat în capitolul următor, în principal pentru a controla contracțiile musculaturii posturale a corpului.
3. Un număr moderat de fibre motorii se distribuie *nucleilor roșii* din mezencefal. De aici, fibre suplimentare au traiect descendent spre măduvă prin *tractul rubrospinal.*
4. Un număr moderat de fibre motorii deviază către *substanța reticulată* și *nucleii vestibulari* ai trunchiului cerebral; de la aceste niveluri, impulsurile ajung la măduvă prin *tracturile reticulospinal* și *vestibulospinal,* iar alte impulsuri ajung la cerebel pe calea *tracturilor reticulocerebelos* și *vestibulocerebelos.*
5. Numeroase fibre motorii fac sinapsă în nucleii pontini, care dau naștere *fibrelor pontocerebeloase,* ce transportă impulsurile către emisferele cerebeloase.
6. Ramuri colaterale se proiectează în *nucleii olivari inferiori,* iar de la nivelul acestora *fibre* secundare *olivocerebeloase* transmit impulsuri către numeroase regiuni ale cerebelului.

Astfel, atunci când un semnal este transmis descendent spre măduva spinării pentru a genera o activitate motorie, ganglionii bazali, trunchiul cerebral și cerebelul primesc impulsuri motorii puternice de la sistemul corticospinal.

Căile nervoase aferente ale cortexului motor

Funcțiile cortexului motor sunt controlate în principal de impulsuri nervoase provenite de la sistemul somatosenzorial, însă într-o anumită măsură și de la alte sisteme senzoriale, de exemplu sistemul vizual și sistemul auditiv. După recepționarea informațiilor senzoriale, cortexul motor acționează în asociere cu ganglionii bazali și cerebelul pentru a genera acțiunile motorii adecvate. Cele mai importante căi nervoase aferente ale cortexului motor sunt următoarele:

1. Fibre subcorticale din regiunile adiacente ale cortexului cerebral, în special de la (a) ariile somatosenzoriale din cortexul parietal, (b) ariile adiacente din cortexul frontal imediat anterior de cortexul motor și (c) cortexul vizual și auditiv.
2. Fibre subcorticale care sosesc prin corpul calos din emisfera cerebrală opusă. Aceste fibre conectează ariile corticale corespondente ale celor două emisfere cerebrale.
3. Fibre somatosenzoriale care sosesc direct de la complexul ventrobazal talamic. Acestea transmit în principal impulsuri tactile cutanate și impulsuri articulare și musculare din periferie.
4. Tracturi de la nucleii talamici ventrolateral și ventroanterior, care primesc impulsuri de la cerebel și ganglionii bazali. Aceste tracturi transportă impulsuri necesare pentru coordonarea funcțiilor motorii controlate de cortexul motor, ganglionii bazali și cerebel.
5. Fibre de la nucleii intralaminari talamici. Aceste fibre controlează nivelul general al excitabilității cortexului motor în aceeași manieră în care controlează nivelul general al excitabilității majorității celorlalte regiuni ale cortexului cerebral.

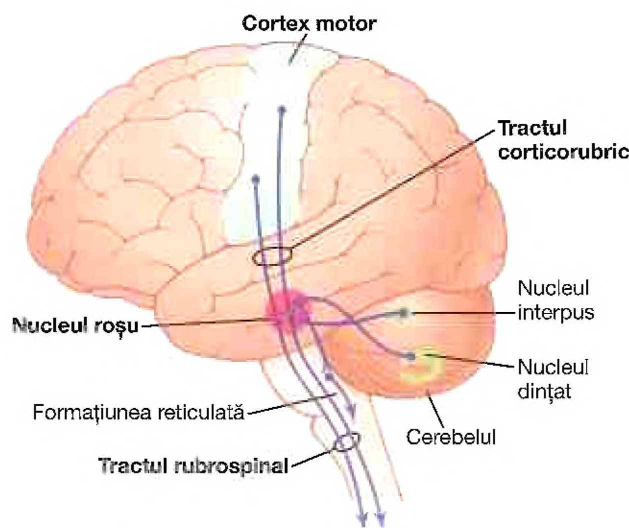


Figura 56-5. Calea corticorubrospinală pentru controlul motor, observându-se de asemenea raporturile acesteia cu cerebelul.

NUCLEUL ROȘU REPREZINTĂ O CALE ALTERNATIVĂ PENTRU TRANSMITEREA SEMNALELOR CORTICALE CĂTRE MĂDUVA SPINĂRII

Nucleul roșu, localizat în mezencefal, funcționează în strânsă asociere cu tractul corticospinal. După cum se observă în **Figura 56-5**, nucleul roșu primește un număr mare de fibre directe de la cortexul motor primar prin *tractul corticorubric*, precum și fibre ramificate din tractul corticospinal care se desprind la trecerea acestuia prin mezencefal. Aceste fibre fac sinapsă în regiunea inferioară a nucleului roșu, denumită *zona magnocelulară*, care conține neuroni mari cu dimensiuni similare celulelor Betz din cortexul motor. Axonii acestor neuroni mari dau naștere *tractului rubrospinal*, care decusează în regiunea inferioară a trunchiului cerebral și coboară imediat adiacent și anterior de tractul corticospinal prin coloanele laterale ale măduvei spinării.

Fibrele rubrospinale se termină în cea mai mare parte la nivelul interneuronilor din regiunile intermediare ale substanței cenușii medulare, împreună cu fibrele corticospinale, însă unele dintre fibrele rubrospinale se termină direct la nivelul motoneuronilor anteriori, împreună cu unele dintre fibrele corticospinale. De asemenea, nucleul roșu are conexiuni strânse cu cerebelul, acestea fiind similare conexiunilor dintre cortexul motor și cerebel.

Funcțiile sistemului corticorubrospinal. Zona magnocelulară a nucleului roșu conține o reprezentare somatografică a tuturor mușchilor corpului, ca și în cazul cortexului motor. Din acest motiv, stimularea unui singur punct al zonei magnocelulare produce contracția unui singur mușchi sau a unui grup restrâns de mușchi. Finețea reprezentării diferiților mușchi este însă mult mai puțin dezvoltată în comparație cu cea din cortexul motor. Această situație este întâlnită în special la ființa umană, în cazul căreia dimensiunile nucleilor roșii sunt relativ mici.

Calea corticorubrospinală reprezintă o cale accesorie pentru transmiterea unor semnale relativ discrete de la cortexul motor la măduva spinării. Când fibrele corticospinale sunt distruse, însă calea corticorubrospinală este intactă, mișcările discrete pot fi efectuate, cu excepția mișcărilor pentru controlul fin al degetelor de la mâini și al mâinilor, acestea fiind afectate considerabil. Mișcările încheieturilor mâinii sunt funcționale, însă acestea sunt abolite în cazul distrugerii căii corticorubrospinale.

Astfel, calea descendentă prin nucleul roșu spre măduva spinării este asociată cu sistemul corticospinal. Mai mult, tractul rubrospinal este dispus în coloanele laterale ale măduvei spinării, alături de tractul corticospinal, și se termină la nivelul interneuronilor și al motoneuronilor care controlează musculatura distală a membrelor. Din acest motiv, tracturile corticospinal și rubrospinal sunt denumite generic *sistemul motor lateral al măduvei*, spre deosebire de sistemul vestibuloreticulospinal, dispus medial în măduvă și denumit *sistemul motor medial al măduvei*, după cum va fi discutat ulterior în acest capitol.

Sistemul extrapiramidal

Termenul de *sistem motor extrapiramidal* este utilizat larg în practica medicală pentru a desemna toate acele regiuni ale creierului și trunchiului cerebral care contribuie la controlul motor, dar care nu fac parte din sistemul direct corticospinal (piramidal). Acest termen cuprinde căi cu traiect prin ganglionii bazali, formațiunea reticulată a trunchiului cerebral, nucleii vestibulari și frecvent prin nucleii roșii. Acest grup este atât de cuprinzător și de divers în ceea ce privește ariile motorii conținute, încât este dificilă atribuirea unor funcții neurofiziologice specifice sistemului extrapiramidal considerat în ansamblu. De fapt, sistemele piramidal și extrapiramidal sunt strâns interconectate și interacționează pentru a asigura controlul motor. Din acest motiv, termenul „extrapiramidal" este utilizat mai rar, atât din punct de vedere clinic cât și fiziologic.

CORTEXUL MOTOR PRIMAR ȘI NUCLEUL ROȘU STIMULEAZĂ ARIILE MEDULARE PENTRU CONTROLUL MOTOR

Dispunerea neuronilor din cortexul motor sub formă de coloane verticale. În Capitolele 48 și 52 a fost subliniat faptul că celulele din cortexul somatosenzorial și din cortexul vizual sunt organizate în *coloane verticale*. Într-o manieră similară, celulele cortexului motor sunt organizate în coloane verticale cu diametrul egal cu o fracțiune de milimetru, fiecare coloană având mii de neuroni.

Fiecare coloană de celule funcționează asemeni unei unități care stimulează de obicei un grup de mușchi cu acțiune sinergică, însă uneori poate stimula un singur mușchi. De asemenea, fiecare coloană are șase straturi distincte de celule, organizare întâlnită în majoritatea regiunilor cortexului cerebral. Celulele piramidale care dau naștere fibrelor corticospinale sunt dispuse în stratul celular 5 față de suprafața cortexului. Impulsurile aferente pătrund în totalitate în cortex la nivelul straturilor 2, 3 și 4, iar stratul 6 dă naștere în principal unor fibre care comunică cu alte regiuni ale cortexului cerebral.

Rolul fiecărei coloane de neuroni. Neuronii din fiecare coloană operează asemeni unui sistem de procesare integrativ, utilizând informații aferente din multiple surse pentru a stabili răspunsul eferent al coloanei. Mai mult, fiecare coloană poate funcționa asemeni unui sistem de amplificare pentru a stimula simultan numeroase fibre piramidale care se distribuie spre același mușchi sau spre mușchi sinergici. Acest aspect este important, deoarece stimularea unei singure celule piramidale poate rareori activa un mușchi. De obicei este necesară stimularea simultană sau în succesiune rapidă a 50-100 de celule piramidale pentru a se obține o contracție musculară adecvată.

Impulsurile dinamice și statice transmise prin neuronii piramidali. În cazul în care un semnal puternic este trimis unui mușchi pentru a produce o contracție inițială rapidă, ulterior un semnal continuu mult mai slab poate menține contracția pentru o perioadă lungă de timp. Aceasta este maniera obișnuită în care este asigurată stimularea necesară pentru producerea contracțiilor musculare. În acest scop, fiecare coloană de celule stimulează două populații de neuroni piramidali, una alcătuită din *neuroni dinamici* iar cealaltă din *neuroni statici*. Neuronii dinamici sunt intens stimulați o perioadă scurtă la debutul contracției, fenomen care stă la baza *generării* inițiale rapide a *forței de contracție*. Ulterior neuronii statici se descarcă cu o rată mult mai mică, iar descărcarea lor continuă în acest ritm lent pentru a *menține* forța contracției atât timp cât aceasta este necesară.

Neuronii nucleului roșu au caracteristici dinamice și statice similare, cu excepția faptului că în nucleul roșu există un procent mai mare de neuroni dinamici, pe când în cortexul motor primar există un procent mai mare de neuroni statici. Această situație ar putea avea legătură cu faptul că nucleul roșu este strâns înrudit cu cerebelul, iar cerebelul deține un rol important în inițierea rapidă a contracției musculare, după cum se va explica în capitolul următor.

Mecanismul de feedback somatosenzorial spre cortexul motor contribuie la controlul preciziei contracției musculare

Atunci când impulsurile nervoase de la cortexul motor determină contracția unui mușchi, semnale somatosenzoriale se întorc de la regiunea activată a corpului la neuronii cortexului motor care au inițiat acțiunea. Majoritatea acestor impulsuri somatosenzoriale au originea în (1) fusurile musculare, (2) organele tendinoase din tendoanele musculare, sau (3) receptorii tactili din tegumentul care acoperă mușchii. Aceste impulsuri somatice produc amplificarea prin mecanism de feedback pozitiv a contracției musculare în următoarele moduri: în cazul fusurilor musculare, dacă fibrele musculare intrafusale se contractă mai mult decât fibrele musculare scheletice mari, regiunile centrale ale fusurilor se întind, fiind astfel stimulate. De la aceste fusuri impulsurile se întorc rapid la celulele piramidale din cortexul motor pentru a informa că fibrele musculare mari nu s-au contractat suficient. Celulele piramidale amplifică excitația musculară, contribuind la corelarea contracției mușchiului cu contracția fusurilor musculare. În cazul receptorilor tactili, dacă prin contracția musculară se produce compresia tegumentului pe suprafața unui obiect, de exemplu compresia degetelor în jurul unui obiect prins între degete, impulsurile de la receptorii cutanați pot determina stimularea suplimentară a mușchilor (dacă este necesar) și implicit creșterea forței de prindere a mâinii.

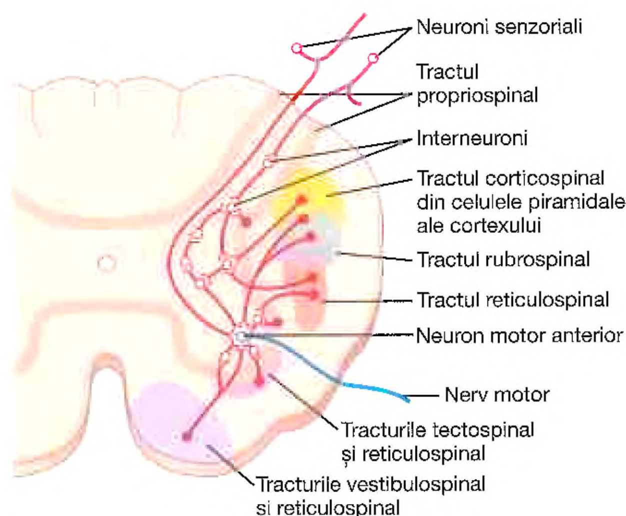


Figura 56-6. Convergența diferitelor căi motorii de control la nivelul neuronilor motori anteriori.

Stimularea neuronilor motori spinali

Figura 56-6 redă o secțiune transversală printr-un segment al măduvei spinării, ilustrând (1) numeroase tracturi motorii și tracturi senzoriomotorii de control care pătrund în segmentul spinal și (2) un motoneuron anterior reprezentativ localizat în regiunea mijlocie a cornului anterior al substanței cenușii. Tracturile corticospinal și rubrospinal sunt situate în regiunile dorsale ale coloanelor medulare laterale, în substanța albă. Fibrele acestora se termină în principal la nivelul interneuronilor din aria intermediară a substanței cenușii medulare.

În regiunea medulară cervicală, care are un volum mai mare deoarece este zona pentru controlul degetelor și mâinilor, numeroase fibre corticospinale și rubrospinale fac sinapsă direct la nivelul motoneuronilor anteriori, reprezentând astfel o cale directă prin care creierul poate activa contracția musculară. Această constatare este în concordanță cu faptul că la nivelul cortexului motor primar există o regiune foarte întinsă pentru controlul mișcărilor fine ale mâinii, degetelor II-V și policelui.

Tipare motorii activate de centrii medulari. Din Capitolul 55 trebuie reamintit faptul că măduva spinării poate activa anumite tipare reflexe de mișcare ca răspuns la stimularea nervilor senzitivi. Multe dintre aceste tipare intervin și atunci când motoneuronii spinali sunt stimulați de impulsuri cu origine cerebrală. De exemplu, reflexul de întindere este funcțional în permanență, având rol în amortizarea oricăror oscilații ale mișcărilor inițiate de creier și asigurând probabil cel puțin o parte din forța motrice necesară pentru producerea contracțiilor musculare atunci când fibrele intrafusale ale fusurilor musculare se contractă mai mult decât fibrele musculare scheletice mari, activând astfel stimularea „servo-asistată" reflexă a mușchiului,

adițional la stimularea directă realizată de fibrele corticospinale.

De asemenea, când un semnal cerebral stimulează un mușchi, de obicei nu este necesară transmiterea simultană a unui semnal invers pentru relaxarea mușchiului antagonist; aceasta se realizează prin circuitul de *inervație reciprocă* care este întotdeauna prezent în măduvă pentru a coordona funcția perechilor de mușchi antagoniști.

Nu în ultimul rând, alte reflexe medulare, precum reflexul de retragere, de pășire și mers, de grataj și reflexele posturale, pot fi activate separat de semnale de „comandă" cu origine cerebrală. Astfel, simple semnale de comandă de la creier pot iniția numeroase activități motorii uzuale, în particular cele corespunzătoare unor funcții cum sunt mersul și diferitele posturi ale corpului.

Efectul lezării cortexului motor sau a căii corticospinale - accidentul vascular cerebral

Accidentul vascular cerebral produce afectarea sistemului de control al motilității musculare. Este cauzat de ruperea unui vas sangvin, cu hemoragie cerebrală consecutivă, sau de tromboza uneia dintre arterele principale ale creierului. Ambele situații sunt caracterizate prin întreruperea irigației sangvine a cortexului sau a tractului corticospinal la nivelul la care acesta traversează capsula internă, între nucleul caudat și putamen. Au fost realizate și experimente la animale pentru excizia selectivă a diferitelor regiuni ale cortexului motor.

Excizia cortexului motor primar (aria piramidală). Îndepărtarea unei regiuni a cortexului motor primar - aria care conține celulele piramidale gigante Betz - produce grade variate de paralizie la nivelul mușchilor reprezentați în zona respectivă. În cazul în care nucleul caudat subiacent și ariile adiacente premotorie și motorie suplimentară nu sunt lezate, mișcările grosiere care asigură postura și mișcările de „fixare" ale membrelor pot fi efectuate, însă *se pierde controlul voluntar al mișcărilor discrete ale segmentelor distale ale membrelor, în special controlul mișcărilor mâinilor și degetelor.* Aceasta înseamnă că este posibilă contracția mușchilor mâinilor și degetelor, dar *dispare capacitatea de a controla mișcările fine.* Aceste observații au condus la concluzia că aria piramidală este esențială pentru inițierea voluntară a mișcărilor fine, în special ale mâinilor și degetelor de la mâini.

Spasticitatea musculară cauzată de leziuni care afectează arii întinse adiacente cortexului motor. Cortexul motor primar exercită în mod normal un efect tonic stimulator continuu asupra motoneuronilor spinali; când acest efect stimulator este abolit, se instalează *hipotonia*. Majoritatea leziunilor cortexului motor, în special cele produse de un *accident vascular cerebral*, nu implică numai cortexul motor primar ci și arii cerebrale adiacente, cum sunt ganglionii bazali. În aceste cazuri, *spasmele musculare* se produc aproape invariabil la nivelul mușchilor afectați din *jumătatea opusă* a corpului (deoarece căile motorii decusează). Acest spasm este cauzat în principal de lezarea căilor accesorii din regiunile non-piramidale ale cortexului motor. Aceste căi inhibă în mod normal nucleii motori vestibulari și reticulari din trunchiul cerebral. Când inhibarea acestor nuclei dispare (altfel spus, se produce dezinhibiție), ei devin spontan activi și generează un tonus spastic excesiv la nivelul mușchilor afectați, după cum va fi discutat ulterior în acest capitol. Această spasticitate apare de obicei după producerea unui accident vascular cerebral.

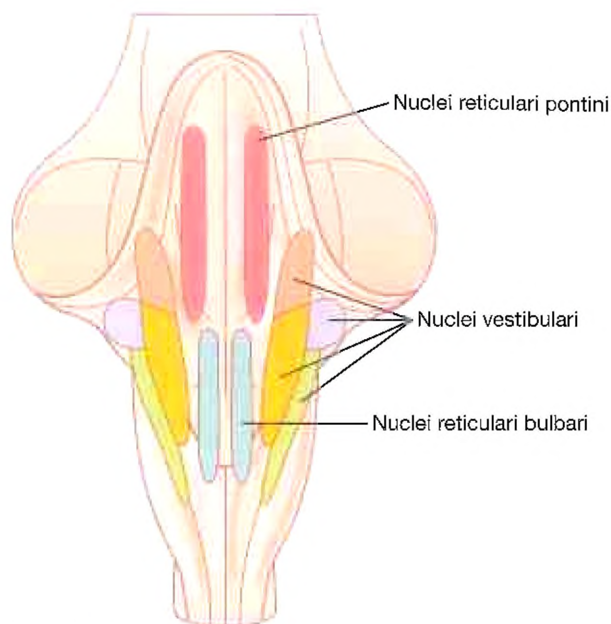


Figura 56-7. Localizarea la nivelul trunchiului cerebral a nucleilor reticulari și vestibulari.

ROLUL TRUNCHIULUI CEREBRAL ÎN CONTROLUL FUNCȚIILOR MOTORII

Trunchiul cerebral este alcătuit din *bulb*, *punte* și *mezencefal*. Reprezintă o extensie a măduvei spinării în cutia craniană, deoarece conține nuclei motori și senzitivi care îndeplinesc funcții motorii și senzoriale pentru regiunile feței și capului în același mod în care măduva spinării exercită aceste funcții pentru restul corpului. Dintr-un alt punct de vedere însă trunchiul cerebral este autonom, deoarece asigură numeroase funcții speciale de control, și anume:

1. Controlul respirației
2. Controlul sistemului cardiovascular
3. Controlul parțial al funcțiilor gastrointestinale
4. Controlul multor mișcări stereotipe ale corpului
5. Controlul echilibrului
6. Controlul mișcărilor globilor oculari

Nu în ultimul rând, trunchiul cerebral servește drept stație pentru „semnalele de comandă" provenite de la centrii neurali superiori. În secțiunile următoare va fi discutat rolul trunchiului cerebral în controlul mișcării întregului corp și în controlul echilibrului. În exercitarea acestui control, *nucleii reticulari* și *nucleii vestibulari* dețin un rol important.

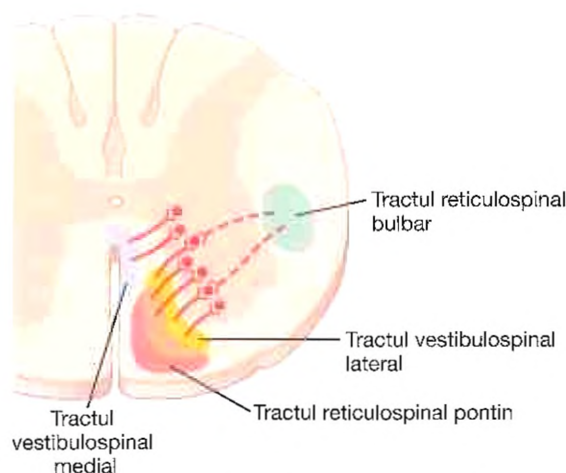


Figura 56-8. Tracturile vestibulospinal și reticulospinal, care coboară la nivelul măduvei spinării pentru a stimula (*liniile continue*) sau pentru a inhiba (*liniile întrerupte*) neuronii motori anteriori care controlează mușchii axiali ai corpului.

SUSȚINEREA ANTIGRAVITAȚIONALĂ A CORPULUI – ROLURILE NUCLEILOR RETICULARI ȘI ALE NUCLEILOR VESTIBULARI

Figura 56-7 ilustrează localizările nucleilor reticulari și vestibulari în trunchiul cerebral.

Antagonismul excitație-inhibiție între nucleii reticulari pontini și nucleii reticulari bulbari

Nucleii reticulari sunt împărțiți în două grupuri principale: (1) *nuclei reticulari pontini*, localizați ușor posterior și lateral în punte, dar cu extindere și în mezencefal și (2) *nuclei reticulari bulbari*, dispuși pe toată lungimea bulbului, localizați ventral și medial în apropierea liniei mediane. Aceste două seturi de nuclei au acțiune antagonistă, nucleii pontini stimulând mușchii cu rol antigravitațional, iar nucleii bulbari determinând relaxarea acestor mușchi.

Sistemul reticular pontin. Nucleii reticulari pontini transmit impulsuri excitatorii descendent la nivelul măduvei prin *tractul reticulospinal pontin* din coloana anterioară a măduvei, după cum este ilustrat în **Figura 56-8**. Fibrele acestei căi fac sinapsă cu motoneuronii mediali anteriori care stimulează musculatura axială a corpului, ce asigură susținerea antigravitațională a corpului - adică mușchii coloanei vertebrale și mușchii extensori ai membrelor.

Nucleii reticulari pontini prezintă un grad înalt de excitabilitate naturală. Mai mult, ei primesc impulsuri excitatorii puternice de la nucleii vestibulari, precum și de la nuclei profunzi din cerebel. Din acest motiv, atunci când sistemul excitator reticular pontin nu este antagonizat de sistemul reticular bulbar, se produce stimularea intensă generalizată a musculaturii antigravitaționale, ceea ce permite animalelor patrupede să stea în poziție ridicată, corpul fiind susținut fără a fi necesare impulsuri de la niveluri cerebrale superioare.

Sistemul reticular bulbar. Nucleii reticulari bulbari transmit impulsuri *inhibitorii* spre aceiași motoneuroni anteriori antigravitaționali pe o cale diferită numită *tractul reticulospinal bulbar*, localizat în coloana laterală a măduvei spinării și ilustrat în **Figura 56-8**. Nucleii reticulari bulbari primesc aferențe colaterale de la (1) tractul corticospinal, (2) tractul rubrospinal și (3) alte căi motorii. Acestea activează în mod normal sistemul inhibitor reticular bulbar, care contracarează impulsurile excitatorii de la nivelul sistemului reticular pontin, astfel încât în condiții normale mușchii corpului nu sunt foarte tensionați.

Uneori, impulsurile provenite din regiunile cerebrale superioare pot produce „dezinhibiția" sistemului bulbar atunci când creierul stimulează sistemul pontin pentru a induce ortostatismul. Alteori, excitarea sistemului reticular bulbar poate inhiba musculatura antigravitațională din anumite regiuni ale corpului, pentru a permite acesteia să efectueze activități motorii speciale. Nucleii reticulari excitatori și inhibitori formează un sistem controlat de impulsurile motorii din cortexul cerebral și din alte regiuni pentru a asigura contracțiile musculare de fond necesare susținerii antigravitaționale a corpului și pentru inhibiția grupurilor adecvate de mușchi astfel încât alte funcții să poată fi efectuate.

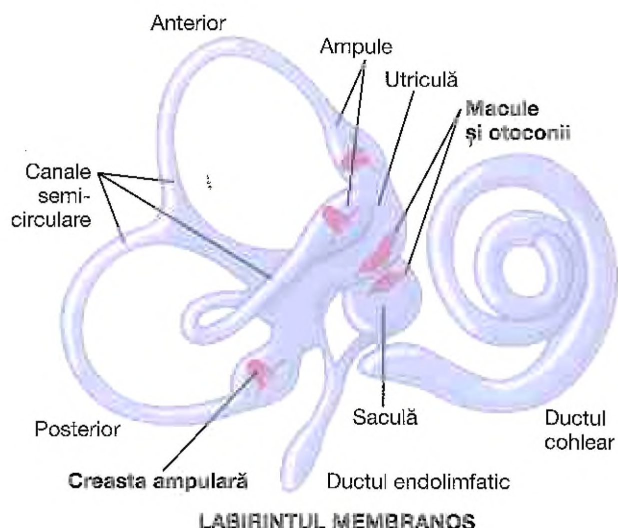
Rolul nucleilor vestibulari în stimularea musculaturii antigravitaționale

Toți *nucleii vestibulari*, prezentați în **Figura 56-7**, funcționează în asociere cu nucleii reticulari pontini pentru a controla activitatea mușchilor antigravitaționali. Nucleii vestibulari transmit impulsuri excitatorii puternice spre mușchii antigravitaționali pe calea *tracturilor vestibulospinale lateral* și *medial* din coloanele anterioare ale măduvei spinării, după cum este ilustrat în **Figura 56-8**. În lipsa acestei susțineri din partea nucleilor vestibulari, sistemul reticular pontin ar pierde o mare parte din efectul excitator al musculaturii axiale antigravitaționale.

Rolul specific al nucleilor vestibulari este însă reprezentat de controlul *selectiv* al impulsurilor excitatorii transmise către mușchii antigravitaționali, pentru menținerea echilibrului *ca răspuns la semnalele provenite de la aparatul vestibular*. Acest aspect va fi detaliat ulterior în acest capitol.

Animalul decerebrat manifestă rigiditate spastică. La animal, secționarea trunchiului cerebral inferior de regiunea mijlocie a mezencefalului, cu menținerea intactă a sistemelor reticulare pontin și bulbar, precum și a sistemului vestibular, conduce la instalarea *rigidității prin decerebrare*. Această rigiditate nu se manifestă la nivelul tuturor mușchilor corpului, fiind prezentă numai în mușchii antigravitaționali - mușchii gâtului și trunchiului și mușchii extensori ai membrelor inferioare.

Rigiditatea prin decerebrare este cauzată de întreruperea aferențelor excitatorii ale nucleilor reticulari bulbari,



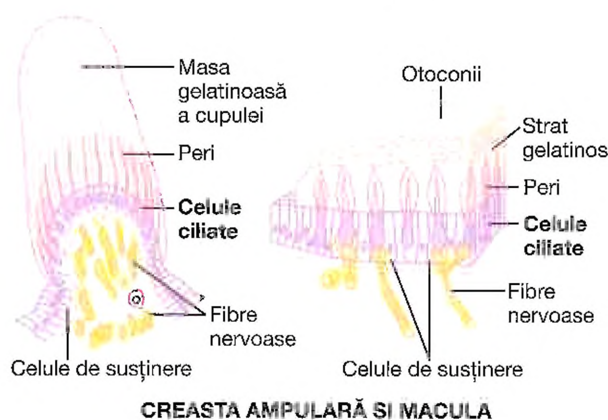


Figura 56-9. Labirintul membranos și organizarea crestei ampulare și a maculei.



Figura 56-10. O celulă ciliată a sistemului vestibular și sinapsele realizate de aceasta cu nervul vestibular.

provenite de la nivelul cortexului cerebral, nucleilor roșii și ganglionilor bazali. În absența acestor aferențe, sistemul inhibitor reticular bulbar devine nefuncțional; se produce supraactivarea totală a sistemului reticular excitator pontin, cu instalarea consecutivă a rigidității. Se va vedea ulterior că în alte afecțiuni neuro-motorii există alte cauze ale rigidității, reprezentate în special de leziunile ganglionilor bazali.

SENZAȚIILE VESTIBULARE ȘI MENȚINEREA ECHILIBRULUI

APARATUL VESTIBULAR

Aparatul vestibular, ilustrat în **Figura 56-9**, este organul senzorial pentru detectarea senzațiilor de echilibru. Este reprezentat de un sistem de canale osoase și cavități membranoase localizat în porțiunea pietroasă a osului temporal, fiind denumit *labirint osos*. În labirintul osos se află o serie de canale și cavități membranoase care formează *labirintul membranos*. Labirintul membranos este componenta funcțională a aparatului vestibular.

Partea superioară a **Figurii 56-9** ilustrează labirintul membranos. Acesta este alcătuit din *cohlee* (ductul cohlear); trei *canale semicirculare*; și două cavități membranoase mari, *utricula* și *sacula*. Cohleea este principalul organ senzorial pentru auz (a se vedea Capitolul 53), iar rolul său în menținerea echilibrului este nesemnificativ. *Canalele semicirculare, utricula* și *sacula* reprezintă însă componente ale mecanismului de menținere a echilibrului.

„Maculele" - organele receptoare senzoriale ale utriculei și saculei pentru detectarea poziției capului în raport cu câmpul gravitațional. Pe suprafața internă a utriculei și a saculei se află o mică arie senzorială cu diametrul ușor mai mare de 2 milimetri denumită *maculă* (reprezentată grafic în partea superioară a **Figurii 56-9**). *Macula utriculei* este dispusă în *planul orizontal* al suprafeței inferioare a utriculei și joacă un rol important în determinarea orientării capului când acesta este în poziție verticală. În schimb, *macula saculei* este localizată în *plan vertical* și semnalează orientarea capului atunci când persoana se află în poziție orizontală.

Fiecare maculă este acoperită de o membrană gelatinoasă (membrana otolitică) în care se găsesc numeroase cristale

mici de carbonat de calciu, denumite *otoconii*. La nivelul maculei există mii de *celule ciliate (păroase)*, una dintre acestea fiind ilustrată în **Figura 56-10**; celulele ciliate proiectează *cili* în membrana gelatinoasă supraiacentă. Bazele și fețele laterale ale celulelor păroase fac sinapsă cu terminațiile senzoriale ale *nervului vestibular*.

Otoconiile calcificate au o *greutate specifică* de două-trei ori mai mare decât greutatea specifică a lichidului și țesuturilor înconjurătoare. Greutatea otoconiilor îndoaie cilii în sensul forței gravitaționale.

Sensibilitatea direcțională a celulelor ciliate - kinocilul. Fiecare celulă ciliată are între 50 și 70 cili de dimensiuni reduse denumiți *stereocili*, precum și un cil voluminos mai lung, denumit *kinocil*, după cum este ilustrat în **Figura 56-10**. Kinocilul este întotdeauna localizat lateral, de o parte a celulei, iar stereocilii devin progresiv mai scurți spre partea opusă a celulei. Mici conexiuni filamentoase, aproape invizibile inclusiv la microscopul electronic, leagă vârful fiecărui stereocil de următorul stereocil mai lung, iar în final de kinocil.

Datorită acestor conexiuni, atunci când stereocilii și kinocilul se îndoaie în direcția kinocilului, conexiunile filamentoase tracționează stereocilii secvențial, deplasându-i la distanță de corpul celular. Acest eveniment determină deschiderea mai multor sute de canale ionice în membrana celulară neuronală din jurul bazelor stereocililor, aceste canale fiind capabile să conducă mari cantități de ioni pozitivi. În consecință, ionii pozitivi difuzează în celulă din lichidul endolimfatic înconjurător, producând *depolarizarea membranei celulei receptor*. În schimb, îndoirea stereocililor în sensul opus (în direcție opusă kinocilului) reduce tensiunea din conexiunile filamentoase; în această situație canalele ionice se închid și are loc *hiperpolarizarea receptorului*.

În condiții normale de repaus, fibrele nervoase cu originea la nivelul celulelor ciliate transmit continuu impulsuri nervoase cu o rată de aproximativ 100 pe secundă. Când stereocilii sunt îndoiți în direcția kinocilului, transmiterea impulsurilor crește, adeseori până la mai multe sute pe secundă; în schimb, îndoirea cililor în direcția opusă kinocilului reduce frecvența impulsurilor, până la încetarea completă a acestora. În consecință, pe măsură ce orientarea capului în spațiu se modifică, iar greutatea otoconiilor îndoaie cilii, sunt transmise semnale corespunzătoare spre creier pentru controlul echilibrului.

În fiecare maculă, fiecare celulă ciliată este orientată într-o direcție diferită, astfel încât unele dintre celulele ciliate sunt stimulate când capul se înclină anterior, altele când se înclină posterior, altele când se înclină într-o parte și așa mai departe. Astfel, fiecare orientare a capului în câmpul gravitațional generează un tipar diferit de stimulare la nivelul fibrelor nervoase maculare. Acest „tipar" informează cortexul asupra orientării capului în spațiu.

Ductele semicirculare. Cele trei ducte semicirculare din fiecare aparat vestibular, cunoscute sunt denumirea de *ducte semicirculare anterioare, posterioare* și *laterale (orizontale)*, sunt dispuse astfel încât formează între ele unghiuri drepte, fiecare duct corespunzând unuia dintre cele trei planuri ale spațiului. Când capul este înclinat către anterior cu aproximativ 30 de grade, ductele semicirculare laterale sunt aproape orizontale relativ la suprafața pământului; ductele anterioare se găsesc în planuri verticale care se proiectează *anterior la 45 de grade în exterior*, în timp ce ductele posterioare se găsesc în planuri verticale care se proiectează *posterior și la 45 de grade în exterior*.

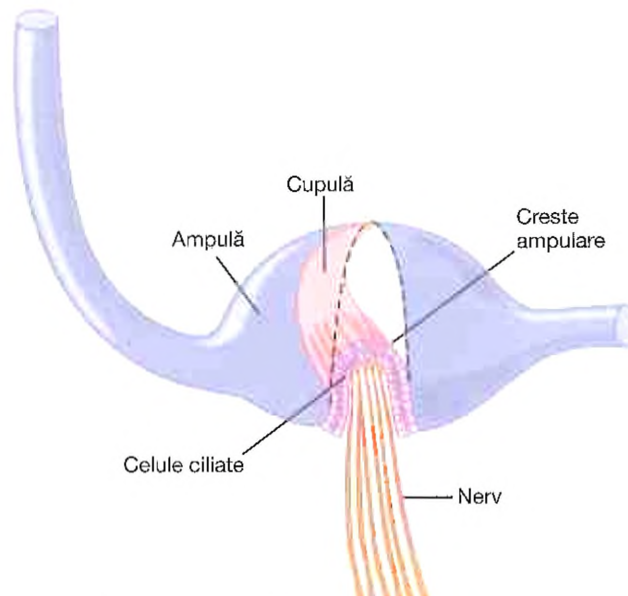


Figura 56-11. Mișcările efectuate de cupulă și de cilii inclavați la nivelul acesteia, la debutul mișcării de rotație.

Fiecare duct semicircular prezintă o dilatație la una dintre extremitățile sale, denumită *ampulă*, iar ductele și ampula sunt pline cu un lichid denumit *endolimfă*. Curgerea acestui lichid prin fiecare duct și prin ampula corespunzătoare stimulează organul senzorial ampular în modul următor: în **Figura 56-11** se observă că fiecare ampulă prezintă o mică îngroșare denumită *crista ampullaris (creasta ampulară)*. Deasupra crestei ampulare se află o masă gelatinoasă laxă, denumită *cupulă*. Când capul începe să se rotească în orice direcție, inerția endolimfei din unul sau mai multe ducte semicirculare face ca aceasta să rămână staționară, în timp ce ductul semicircular se rotește odată cu capul. Aceasta determină curgerea endolimfei din duct prin ampulă, cu îndoirea cupulei într-un sens, după cum este ilustrat prin poziția cupulei colorate din **Figura 56-11**. Rotația capului în direcție opusă determină îndoirea cupulei în celălalt sens.

La nivelul cupulei se proiectează sute de cili ai celulelor ciliate localizate în creasta ampulară. Toți kinocilii acestor celule ciliate sunt orientați în aceeași direcție la nivelul cupulei, iar îndoirea cupulei în acea direcție determină depolarizarea celulelor ciliate, în timp ce îndoirea în direcție opusă determină hiperpolarizare. De la celulele ciliate, impulsurile sunt trimise prin *nervul vestibular* pentru a informa sistemul nervos central asupra *schimbării sensului de rotație* a capului și asupra *vitezei de mișcare* în cele trei planuri ale spațiului.

ROLUL UTRICULEI ȘI SACULEI ÎN MENȚINEREA ECHILIBRULUI STATIC

Orientarea în direcții diferite a celulelor ciliate din maculele utriculelor și saculelor este deosebit de importantă, deoarece în funcție de pozițiile capului sunt stimulate diferite celule ciliate. Aceste „tipare" de stimulare ale diferitelor celule ciliate informează cortexul asupra poziției capului relativ la forța gravitațională. Sistemele vestibular, cerebelos și reticular pentru controlul motor activează musculatura posturală implicată în menținerea echilibrului.

Acest sistem format din utriculă și saculă funcționează extrem de eficient pentru menținerea echilibrului atunci când capul se află în poziție aproape verticală. Astfel, o persoană poate percepe chiar și un dezechilibru de jumătate de grad când corpul deviază de la poziția verticală.

Maculele utriculei și saculei detectează accelerația liniară. Când corpul este proiectat brusc în față - deci când accelerează - otoconiile, care au o inerție mai mare decât lichidul înconjurător, se deplasează retrograd și îndoaie cilii celulelor ciliate, iar informațiile privitoare la dezechilibru sunt trimise spre centrii nervoși, astfel încât individul are senzația de cădere pe spate. Acest fapt determină automat individul să se aplece în față până când deplasarea anterogradă a otoconiilor echilibrează complet tendința acestora de a se deplasa retrograd datorită accelerației. În acel moment, sistemul nervos percepe o stare de echilibru adecvat și încetează să mai comande aplecarea corpului spre anterior. Astfel, maculele acționează pentru menținerea echilibrului în timpul accelerației liniare în aceeași manieră în care acționează pentru menținerea echilibrului static.

Maculele *nu* au rol în detectarea *vitezei* liniare. La începutul alergării, individul trebuie să se aplece mult spre anterior pentru a nu cădea pe spate din cauza *accelerației* inițiale, însă în cazul în care ar alerga în vid nu ar mai fi nevoit să se aplece în față din momentul în care atinge viteza dorită de alergare. În condiții atmosferice, datorită rezistenței opusă de aer la înaintare, alergătorii se înclină spre anterior pentru a-și menține echilibrul; în acest caz, aplecarea corpului nu este indusă de macule, ci de presiunea aerului care acționează asupra terminațiilor cutanate senzoriale pentru presiune, care inițiază ajustările corespunzătoare ale echilibrului pentru prevenirea căderii.

DUCTELE SEMICIRCULARE DETECTEAZĂ ROTAȚIA CAPULUI

Când capul începe o mișcare de rotație în orice direcție (mișcare denumită *accelerație unghiulară*), endolimfa din ductele semicirculare rămâne staționară datorită inerției, în timp ce ductele semicirculare se rotesc. Aceasta determină curgerea relativă a endolimfei prin ducte, în sens opus sensului de rotație al capului.

Figura 56-12 ilustrează descărcarea unui impuls tipic de la o singură celulă ciliată din creasta ampulară când un animal se rotește timp de 40 secunde, demonstrând că

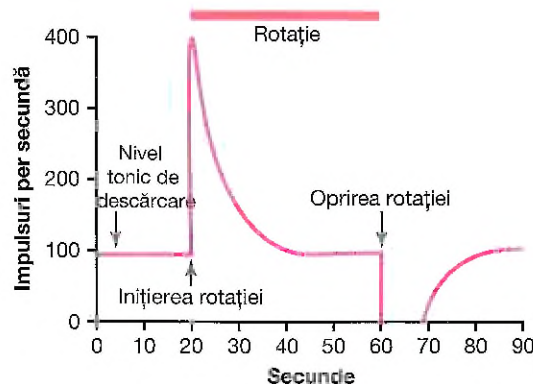


Figura 56-12. Răspunsul unei celule ciliate când un canal semicircular este stimulat inițial la debutul rotației capului, iar apoi la oprirea mișcării de rotație.

(1) inclusiv în cazul în care cupula se află în poziție de repaus, celula ciliată generează o descărcare tonică de aproximativ 100 de impulsuri pe secundă; (2) când animalul începe mișcarea de rotație, cilii sunt deviați, iar rata descărcării crește considerabil; și (3) pe măsură ce mișcarea de rotație continuă, descărcarea marcată a celulei ciliate revine treptat la nivelul de repaus pe parcursul următoarelor câteva secunde.

Adaptarea receptorului se datorează faptului că în primele câteva secunde ale rotației rezistența la curgerea lichidului prin ductele semicirculare și pe suprafața cupulei deviate determină rotirea endolimfei la fel de rapid ca și canalul semicircular; după alte 5-20 de secunde, cupula revine lent la poziția de repaus din mijlocul ampulei datorită reculului său elastic.

Când rotația încetează brusc, se produce un efect total opus: endolimfa continuă să se rotească, în timp ce ductul semicircular își încetează rotația. De data aceasta, cupula este deviată în sens opus, astfel încât descărcarea celulelor ciliate încetează complet. După alte câteva secunde, endolimfa își încetează mișcarea, iar cupula revine treptat la poziția de repaus, permițând astfel descărcării celulelor ciliate să revină la nivelul tonic normal, după cum este ilustrat în partea dreaptă a **Figurii 56-12**. Astfel, ductul semicircular transmite un semnal cu o anumită polaritate când capul *începe* o mișcare de rotație și un semnal cu polaritate opusă când mișcarea de rotație *încetează*.

Ductele semicirculare au rol „predictiv" necesar pentru menținerea echilibrului. Deoarece ductele semicirculare nu detectează direcția dezechilibrului corpului (spre anterior, lateral sau posterior), se poate pune întrebarea: Care este funcția ductelor semicirculare în menținerea echilibrului? Acestea detectează numai *debutul* sau *oprirea* mișcării de rotație a capului, într-o direcție sau alta. Așadar, ductele semicirculare nu au rolul de a menține echilibrul static sau echilibrul dinamic în timpul mișcărilor direcționale sau de rotație constante. Cu toate acestea, pierderea funcției ductelor semicirculare determină dezechilibru în timpul efectuării mișcărilor *rapide și complexe* ale corpului.

Funcția ductelor semicirculare poate fi explicată prin următorul exemplu: în cazul în care o persoană aleargă rapid și dintr-o dată începe să vireze, *aceasta își va pierde echilibrul după o fracțiune de secundă* în cazul în care nu sunt realizate în *avans* corecțiile adecvate. Însă maculele utriculei și saculei nu pot detecta dezechilibrul decât *după* producerea acestuia. Totuși, ductele semicirculare detectează schimbarea de direcție, iar această informație ajunge la sistemul nervos central semnalând faptul că persoana își va pierde echilibrul în următoarele fracțiuni de secundă în cazul în care nu este realizată o *corecție anticipată*.

Cu alte cuvinte, sistemul ductelor semicirculare *prezice* apariția dezechilibrului și astfel determină centrii echilibrului să realizeze anticipat și preventiv ajustările necesare. Ca urmare a acestei corecții, starea de echilibru este menținută.

Îndepărtarea lobilor flocculonodulari ai cerebelului împiedică detectarea normală a semnalelor provenite de la ductele semicirculare, însă are un efect mai puțin marcat asupra detectării semnalelor maculare. Cerebelul servește ca organ de „anticipare" pentru mișcările cele mai rapide ale corpului, precum și pentru cele care au legătură cu echilibrul. Aceste funcții diferite ale cerebelului sunt discutate în Capitolul 57.

Mecanisme vestibulare pentru stabilizarea fixării privirii

În situația în care o persoană își modifică rapid direcția de mișcare sau când își înclină numai capul spre lateral, înainte sau înapoi, menținerea unei imagini stabile pe retină ar fi imposibilă în absența unui mecanism automat de control pentru stabilizarea direcției în care privesc ochii. Mai mult, detectarea imaginii nu ar fi posibilă dacă privirea nu ar rămâne „fixată" asupra fiecărui obiect suficient de mult pentru ca imaginea percepută să fie clară. Din fericire, de fiecare dată când capul este rotit brusc, semnalele de la ductele semicirculare determină rotirea compensatorie a globilor oculari în sensul opus rotației capului. Acest fapt se datorează reflexelor care asigură transmiterea impulsurilor prin *nucleii vestibulari* și prin *fasciculul longitudinal medial* spre *nucleii oculomotori*. Aceste reflexe sunt descrise în Capitolul 52.

Alți factori care influențează echilibrul

Proprioceptorii de la nivelul regiunii cervicale. Aparatul vestibular detectează *numai* orientarea și mișcarea *capului*. Din acest motiv, este esențial ca centrii nervoși să primească informații adecvate și despre orientarea capului relativ la restul corpului. Aceste informații sunt transmise de la proprioceptorii din regiunea cervicală și din restul corpului atât pe cale directă la nucleii vestibulari și reticulari din trunchiul cerebral, cât și pe cale indirectă prin intermediul cerebelului.

Printre cele mai importante informații proprioceptive necesare pentru menținerea echilibrului sunt cele transmise de la *receptorii articulari din regiunea cervicală*. Când capul este înclinat într-o parte prin îndoirea gâtului, impulsuri de la proprioceptorii zonei cervicale împiedică semnalele cu originea în aparatul vestibular să inducă persoanei senzația de dezechilibru. Acest efect este consecința semnalelor transmise de proprioceptori, care contracarează semnalele transmise de la aparatul vestibular. Însă, *când întregul corp* se înclină într-o direcție, impulsurile de la aparatul vestibular *nu sunt contracarate* de semnalele de la proprioceptorii regiunii cervicale; în acest caz, persoana percepe o modificare a stării de echilibru a întregului corp.

Informații proprioceptive și exteroceptive de la alte regiuni ale corpului. Informații proprioceptive de la alte părți ale corpului în afara regiunii cervicale sunt de asemenea importante pentru menținerea echilibrului. De exemplu, senzațiile de presiune de la nivelul plantelor informează persoana (1) dacă greutatea este distribuită egal la nivelul celor două membre inferioare și (2) dacă greutatea este repartizată către anterior sau către posterior la nivelul suprafeței de sprijin a membrelor inferioare.

Informațiile exteroceptive sunt deosebit de utile pentru menținerea echilibrului atunci când persoana aleargă. Presiunea exercitată de aer la nivelul suprafeței anterioare a corpului semnalează prezența unei forțe care se opune corpului pe o direcție diferită de cea a forței gravitaționale; în consecință, persoana se apleacă spre anterior pentru a contracara efectul acestei forțe suplimentare.

Importanța informațiilor vizuale pentru menținerea echilibrului. Chiar în cazul distrugerii aparatului vestibular și al pierderii majorității informațiilor proprioceptive de la restul corpului, mecanismele vizuale pot acționa cu eficiență rezonabilă pentru menținerea echilibrului. Inclusiv o mișcare ușoară liniară sau de rotație a corpului deplasează instantaneu imaginea de pe retină, iar această informație este transmisă centrilor echilibrului. La persoanele cu distrugere bilaterală a aparatului vestibular, echilibrul este aproape normal atât timp cât ochii sunt deschiși și toate mișcările sunt efectuate lent. Însă echilibrul dispare imediat în cazul mișcărilor rapide sau al închiderii ochilor.

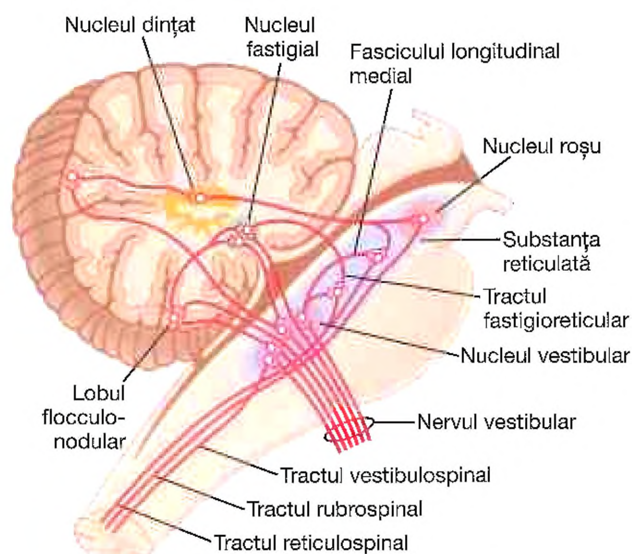


Figura 56-13. Conexiunile realizate de nervii vestibulari la nivelul nucleilor vestibulari (*aria ovală roz de dimensiuni mari*) cu alte arii ale sistemului nervos central.

Conexiunile neuronale ale aparatului vestibular cu sistemul nervos central

Figura 56-13 ilustrează conexiunile rombencefalului cu nervul vestibular. Majoritatea fibrelor nervilor vestibulari se termină în trunchiul cerebral la nivelul *nucleilor vestibulari*, care sunt localizați la joncțiunea între bulb și punte. Unele fibre ajung direct la nucleii reticulari ai trunchiului cerebral, fără a face sinapsă, precum și la nucleii cerebeloși fastigial, uvular și ai lobului flocculonodular. Fibrele care se termină în nucleii vestibulari ai trunchiului cerebral fac sinapsă cu neuroni de ordinul doi care trimit axoni către cerebel, tracturile vestibulospinale, fasciculul longitudinal medial și alte zone din trunchiul cerebral, în particular nucleii reticulari.

Calea primară pentru reflexele vestibulare ia naștere la nivelul nervilor vestibulari, care transmit impulsurile excitatorii de la aparatul vestibular. Fibrele nervoase ajung la nucleii vestibulari și la cerebel. De aici, impulsurile sunt transmise spre nucleii reticulari ai trunchiului cerebral, precum și descendent prin măduva spinării, pe calea tracturilor vestibulospinal și reticulospinal. Impulsurile care ajung la măduvă reglează influențele reciproce dintre facilitare și inhibiție pentru numeroși mușchi antigravitaționali, controlând astfel automat echilibrul.

Lobii *flocculonodulari* ai cerebelului procesează semnalele pentru echilibrul dinamic provenite de la ductele semicirculare. De fapt, distrugerea acestor lobi determină simptome clinice aproape identice cu cele întâlnite în cazul distrugerii ductelor semicirculare. Astfel, lezarea gravă a lobilor sau a ductelor determină pierderea echilibrului dinamic în timpul *modificărilor rapide ale direcției de mișcare*, însă nu afectează semnificativ echilibrul static. Se presupune că *uvula* cerebelului deține un rol la fel de important în menținerea echilibrului static.

Impulsurile transmise ascendent atât de la nucleii vestibulari cât și de la cerebel prin *fasciculul longitudinal medial* către trunchiul cerebral determină mișcări de corecție ale globilor oculari de fiecare dată când capul se rotește, astfel încât privirea rămâne fixată asupra unui obiect specific din câmpul vizual. Impulsurile sunt transmise și ascendent (prin același tract sau prin tracturi reticulare) spre cortexul cerebral, unde se proiectează într-un centru cortical primar pentru echilibru localizat în lobul parietal profund în fisura lui Sylvius. La nivelul fisurii lui Sylvius, acest centru al echilibrului se află de partea opusă ariei auditive din girusul temporal superior. Aceste impulsuri informează psihicul despre starea de echilibru al corpului.

Funcțiile nucleilor trunchiului cerebral sunt importante pentru controlul mișcărilor subconștiente, stereotipe

Anencefalia este o boală congenitală rară caracterizată prin absența structurilor cerebrale superior de regiunea mezencefalică. Unii nou-născuți cu anencefalie au fost menținuți în viață mai multe luni. Ei sunt capabili să efectueze unele mișcări stereotipe pentru hrănire, precum suptul, expulzarea alimentelor neplăcute din gură și mișcarea mâinilor către gură pentru a-și suge degetele. În plus, acești copii pot căsca și se pot întinde. Ei pot plânge și pot urmări obiecte prin mișcarea ochilor și a capului. De asemenea, exercitarea unei presiuni în regiunile antero-superioare ale gambelor determină flexia membrelor inferioare cu tendința de a adopta poziția șezândă. În consecință, este evident că multe dintre funcțiile motorii stereotipe ale ființei umane sunt integrate la nivelul trunchiului cerebral.

Bibliografie

Angelaki DE, Gu Y, Deangelis GC: Visual and vestibular cue integration for heading perception in extrastriate visual cortex. J Physiol 589:825, 2011.

Cullen KE: The neural encoding of self-generated and externally applied movement: implications for the perception of self-motion and spatial memory. Front Integr Neurosci 7:108, 2014.

Deans MR: A balance of form and function: planar polarity and development of the vestibular maculae. Semin Cell Dev Biol 24:490, 2013.

Fabbri-Destro M, Rizzolatti G: Mirror neurons and mirror systems in monkeys and humans. Physiology (Bethesda) 23:171, 2008.

Fetsch CR, DeAngelis GC, Angelaki DE: Bridging the gap between theories of sensory cue integration and the physiology of multisensory neurons. Nat Rev Neurosci 14:429, 2013.

Harrison TC, Murphy TH: Motor maps and the cortical control of movement. Curr Opin Neurobiol 24:88, 2014.

Hicks TP, Onodera S: The mammalian red nucleus and its role in motor systems, including the emergence of bipedalism and language. Prog Neurobiol 96:165, 2012.

Holtmaat A, Svoboda K: Experience-dependent structural synaptic plasticity in the mammalian brain. Nat Rev Neurosci 10:647, 2009.

Levine AJ, Lewallen KA, Pfaff SL: Spatial organization of cortical and spinal neurons controlling motor behavior. Curr Opin Neurobiol 22:812, 2012.

Nachev P, Kennard C, Husain M: Functional role of the supplementary and pre-supplementary motor areas. Nat Rev Neurosci 9:856, 2008.

Nielsen JB, Cohen LG: The Olympic brain. Does corticospinal plasticity play a role in acquisition of skills required for high-performance sports? J Physiol 586:65, 2008.

Nishitani N, Schürmann M, Amunts K, Hari R: Broca's region: from action to language. Physiology (Bethesda) 20:60, 2005.

Pierrot-Deseilligny C: Effect of gravity on vertical eye position. Ann N Y Acad Sci 1164:155, 2009.

Pleger B, Villringer A: The human somatosensory system: from perception to decision making. Prog Neurobiol 103:76, 2013.

Proske U, Gandevia SC: The proprioceptive senses: their roles in signaling body shape, body position and movement, and muscle force. Physiol Rev 92:1651, 2012.

Rizzolatti G, Cattaneo L, Fabbri-Destro M, Rozzi S: Cortical mechanisms underlying the organization of goal-directed actions and mirror neuron-based action understanding. Physiol Rev 94:655, 2014.

Robles L, Ruggero MA: Mechanics of the mammalian cochlea. Physiol Rev 81:1305, 2001.

Scott SH: Inconvenient truths about neural processing in primary motor cortex. J Physiol 586:1217, 2008.

Scott SK, McGettigan C, Eisner F: A little more conversation, a little less action—candidate roles for the motor cortex in speech perception. Nat Rev Neurosci 10:295, 2009.

Shinder ME, Taube JS: Resolving the active versus passive conundrum for head direction cells. Neuroscience 270C:123, 2014.

Contribuția cerebelului și a ganglionilor bazali la controlul general al funcției motorii

Alături de ariile cortexului cerebral care stimulează contracția musculară, alte două structuri cerebrale sunt de asemenea esențiale pentru desfășurarea normală a funcțiilor motorii. Acestea sunt *cerebelul* și *ganglionii bazali*. Niciuna dintre aceste structuri nu poate controla funcțiile motorii în mod independent. În schimb, acestea funcționează întotdeauna în asociere cu alte sisteme pentru controlul motor.

Cerebelul are roluri majore în sincronizarea activităților motorii și în trecerea rapidă și fluentă de la o mișcare la alta. Contribuie de asemenea la controlul intensității contracției musculare când sarcina musculară se modifică, precum și la controlul interacțiunii dintre grupele de mușchi agoniști și antagoniști.

Ganglionii bazali sunt implicați în planificarea și controlul tiparelor motorii complexe, controlând intensitățile relative ale mișcărilor, direcțiile de mișcare și executarea actelor motorii complexe, succesive și paralele, necesare pentru îndeplinirea unor sarcini motorii specifice complicate. În acest capitol sunt abordate mecanismele elementare ale funcționării cerebelului și ganglionilor bazali, precum și mecanismele cerebrale generale cu rol în coordonarea complexă a întregii activități motorii.

CEREBELUL ȘI FUNCȚIILE MOTORII ALE ACESTUIA

Cerebelul, ilustrat în **Figurile 57-1** și **57-2**, a fost considerat mult timp o *regiune cerebrală silențioasă*, în principal datorită faptului că stimularea sa electrică nu generează nicio senzație conștientă, și numai rareori determină producerea unei mișcări. Însă, distrugerea cerebelului determină anomalii majore ale mișcărilor corpului. Cerebelul deține un rol foarte important în desfășurarea activităților motorii rapide, precum alergatul, dactilografiatul, cântatul la pian și chiar vorbitul. Distrugerea acestei arii cerebrale determină pierderea aproape totală a coordonării acestor activități, deși nu se produc paralizii musculare.

De ce este însă cerebelul atât de important, în pofida faptului că nu poate declanșa în mod direct contracții musculare? Explicația rezidă în faptul că cerebelul contribuie la stabilirea succesiunii actelor motorii și monitorizează execuția lor, realizând ajustările necesare, astfel încât acestea să fie conforme cu impulsurile motorii transmise de către cortexul motor cerebral și de către alte arii cerebrale.

De la ariile cerebrale pentru controlul motilității sosesc continuu la nivelul cerebelului informații actualizate despre succesiunea dorită a contracțiilor musculare; de asemenea, cerebelul recepționează în permanență informații senzoriale cu privire la modificările secvențiale ale statusului fiecărei părți a corpului - poziție, rată de mișcare, influențe externe și așa mai departe. Cerebelul *compară* mișcările propriu-zise descrise de informațiile senzoriale periferice transmise prin mecanism de feedback, cu mișcările comandate de sistemul pentru controlul motilității. Dacă există diferențe, sunt transmise instantaneu impulsuri subconștiente de corecție spre sistemul motor, pentru a crește sau diminua nivelurile de activare corespunzătoare anumitor mușchi.

În timpul execuției mișcării curente, cerebelul îndeplinește de asemenea un rol adjuvant al cortexului cerebral în planificarea următoarei mișcări din secvență cu o fracțiune de secundă în avans, astfel încât tranziția între mișcările succesive să se realizeze în mod fluent. În plus, la nivelul cerebelului se desfășoară un proces de învățare - adică, în cazul în care o mișcare nu se realizează exact cum a fost intenționat, cerebelul determină ulterior execuția unei mișcări mai puternice sau mai slabe. În acest scop, nivelul excitabilității anumitor neuroni cerebeloși se modifică, astfel încât între contracțiile musculare ulterioare și mișcările intenționate să existe o corespondență mai bună.

Anatomia funcțională a cerebelului

Din punct de vedere anatomic, două fisuri profunde împart cerebelul în trei lobi, după cum se observă în **Figurile 57-1** și **57-2**: (1) *lobul anterior*, (2) *lobul posterior* și (3) *lobul flocculonodular*. Din punct de vedere filogenetic, lobul flocculonodular este cea mai veche dintre regiunile cerebelului; s-a dezvoltat împreună (și funcționează în asociere) cu sistemul vestibular, având rol în controlul echilibrului, după cum a fost discutat în Capitolul 56.

Diviziunile funcționale longitudinale ale lobilor anteriori și posteriori. Din punct de vedere funcțional, cerebelul este organizat de-a lungul axei longitudinale și nu lobar, după cum se observă în **Figura 57-2**, în care este prezentată o vedere posterioară a cerebelului uman după rotirea descendentă a extremității caudale a cerebelului posterior, astfel încât aceasta devine vizibilă. Pe linia mediană se observă o arie îngustă denumită *vermis*, delimitată de restul cerebelului prin șanțuri superficiale. La nivelul acestei arii sunt localizate majoritatea funcțiilor

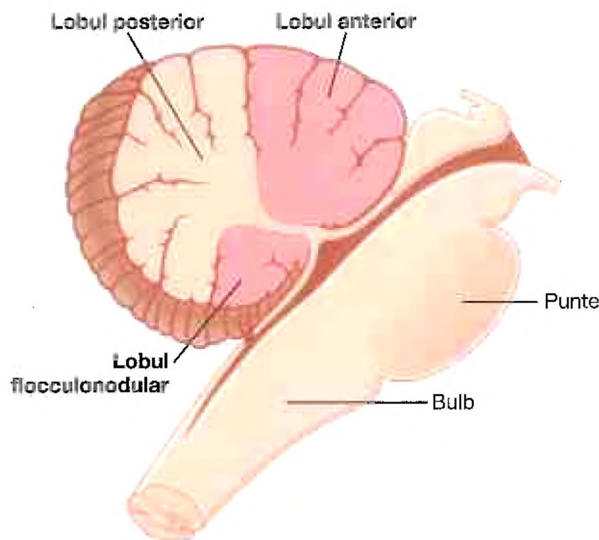


Figura 57-1. Lobii cerebelului – vedere laterală.

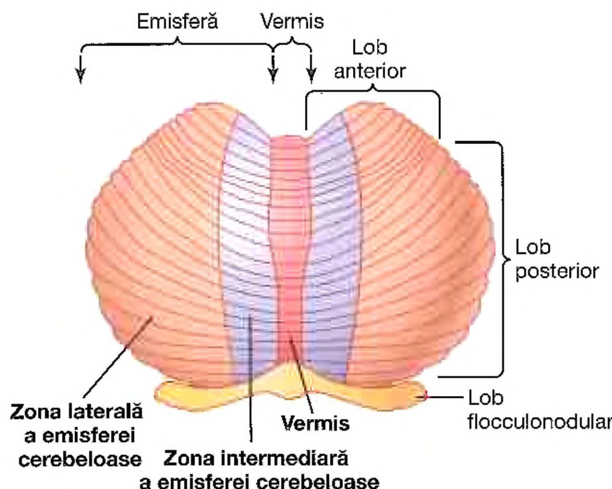


Figura 57-2. Componentele funcționale ale cerebelului - vedere postero-inferioară - după deplasarea în lateral a porțiunii caudale a cerebelului pentru a obține o suprafață plană.

cerebeloase pentru controlul mișcărilor realizate de *musculatura axială, a gâtului, a umerilor și a șoldurilor.*

De fiecare parte a vermisului există o *emisferă cerebeloasă* mare și proeminentă, divizată într-o *zonă intermediară* și o *zonă laterală*. Zona intermediară a emisferei cerebeloase controlează contracțiile mușchilor segmentelor distale ale membrelor superioare și inferioare, în special ale mâinilor și degetelor de la mâini precum și a picioarelor și degetelor de la picioare. Zona laterală a emisferei cerebeloase deține funcții generale, fiind implicată în planificarea de ansamblu a secvenței actelor motorii, în asociere cu cortexul cerebral. În cazul afectării zonei laterale, sunt abolite sincronizarea și derularea secvențială a majorității activităților motorii discrete, care devin necoordonate, după cum se va discuta pe larg ulterior.

Reprezentarea topografică a corpului la nivelul vermisului și a zonelor intermediare. La nivelul vermisului și al zonelor intermediare ale cerebelului există reprezentări

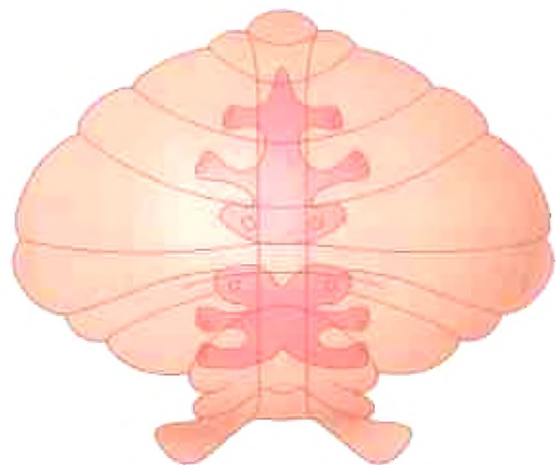


Figura 57-3. Ariile de proiecție somatosenzorială de la nivelul cortexului cerebelos.

topografice ale diferitelor părți ale corpului, la fel ca și în cazul cortexului senzorial, cortexului motor, ganglionilor bazali, nucleilor roșii și formațiunii reticulate. **Figura 57-3** ilustrează două astfel de reprezentări. Se observă că regiunile axiale ale corpului sunt reprezentate în zona vermisului, în timp ce membrele și regiunea feței sunt reprezentate în zonele intermediare. Aceste arii primesc impulsuri nervoase aferente de la regiunile respective ale corpului, precum și de la ariile topografice motorii corespondente din cortexul cerebral și din trunchiul cerebral. De la acest nivel, sunt transmise retrograd impulsuri nervoase motorii spre aceleași regiuni topografice corespondente din cortexul motor cerebral, precum și spre ariile topografice din nucleul roșu și din formațiunea reticulată a trunchiului cerebral.

Trebuie remarcat faptul că la nivelul regiunilor laterale întinse ale emisferelor cerebeloase *nu* există reprezentări topografice ale corpului. Aceste arii primesc impulsuri aferente aproape exclusiv de la cortexul cerebral, în special de la ariile premotorii ale cortexului frontal și de la aria somatosenzorială și alte arii senzoriale de asociație ale cortexului parietal. Se presupune că aceste conexiuni cu cortexul cerebral conferă regiunilor laterale ale emisferelor cerebeloase roluri importante în planificarea și coordonarea activităților musculare secvențiale *rapide*, executate succesiv în decurs de câteva fracțiuni de secundă.

Circuitele neuronale ale cerebelului

La ființa umană, cortexul cerebelos are o suprafață plicaturată întinsă, cu lățimea de aproximativ 17 cm și lungimea de aproximativ 120 cm, cu pliuri dispuse transversal, după cum se observă în **Figurile 57-2** și **57-3**. Fiecare pliu este denumit *folium (folie)*. *Nucleii cerebeloși profunzi* sunt localizați sub suprafața plicaturată a cortexului cerebelos.

Căile aferente ale cerebelului

Căile aferente cu originea la nivelul altor arii cerebrale. Căile aferente principale ale cerebelului sunt prezentate în **Figura 57-4**. Una dintre cele mai importante căi aferente este *calea cortico-ponto-cerebeloasă*, care are originea la nivelul *cortexului motor* și al *cortexului premotor* cerebral,

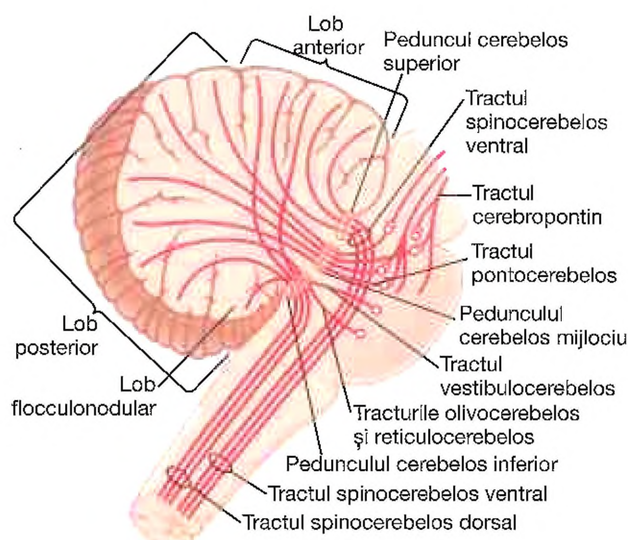


Figura 57-4. Principalele tracturi *aferente* ale cerebelului.

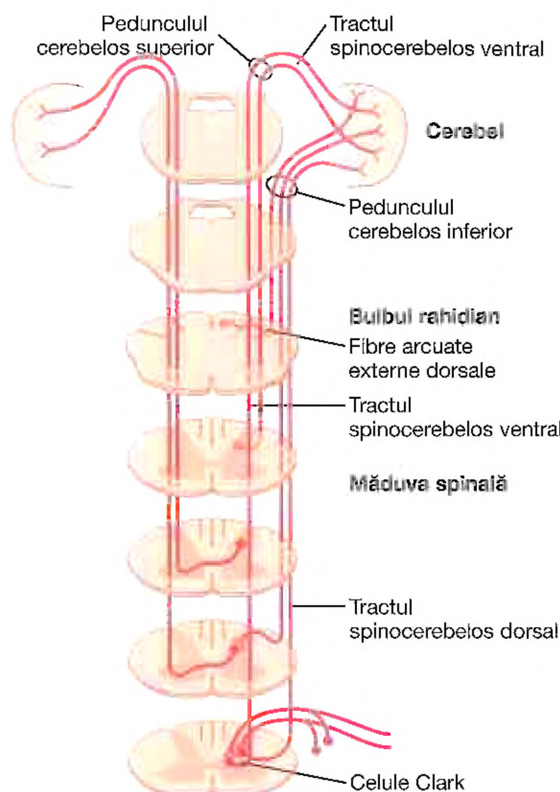


Figura 57-5. Tracturile spinocerebeloase.

precum și la nivelul *cortexului somatosenzorial*. Fibrele cortico-pontine fac sinapsă cu neuronii din *nucleii pontini*, iar axonii acestora dau naștere *tracturilor ponto-cerebeloase* care după încrucișare se distribuie la nivelul regiunilor laterale ale emisferelor cerebeloase controlaterale.

Există și alte căi aferente importante ale cerebelului, care au originea de fiecare parte a trunchiului cerebral. Acestea includ (1) un *tract olivocerebelos* extins, cu traiect de la *oliva inferioară* către toate ariile cerebelului, fiind stimulat la nivel olivar de fibre nervoase provenite de la *cortexul motor cerebral*, *ganglionii bazali*, arii întinse ale *formațiunii reticulate și măduva spinării*; (2) *fibre vestibulo-cerebeloase*, dintre care unele au originea la nivelul aparatului vestibular, iar altele la nivelul nucleilor vestibulari din trunchiul cerebral - aproape toate aceste fibre fac sinapsă în *lobul flocculonodular* și în *nucleul fastigial*; și (3) *fibre reticulo-cerebeloase*, cu originea în diferite zone ale formațiunii reticulate a trunchiului cerebral, care fac sinapsă în ariile cerebeloase mediane (în principal la nivelul vermisului).

Căile aferente cu originea în zonele periferice ale corpului. Cerebelul primește de asemenea numeroase impulsuri nervoase senzoriale direct de la regiunile periferice ale corpului, în principal prin intermediul a patru tracturi nervoase de fiecare parte, dintre care două sunt localizate dorsal în măduva spinării și două ventral. Cele mai importante două tracturi sunt ilustrate în **Figura 57-5**: *tractul spinocerebelos dorsal* și *tractul spinocerebelos ventral*. Tractul dorsal pătrunde în cerebel prin pedunculul cerebelos inferior și se proiectează la nivelul vermisului și al zonei intermediare ipsilaterale a cerebelului. Tractul ventral pătrunde în cerebel prin pedunculul cerebelos superior, însă se proiectează bilateral la nivelul cerebelului.

Impulsurile transmise prin tracturile spinocerebeloase dorsale provin în cea mai mare parte de la fusurile musculare și într-o măsură mai mică de la alți proprioceptori precum organele tendinoase Golgi, receptorii tactili cutanați și receptorii articulari. Toate aceste impulsuri informează cerebelul despre statusul momentan al (1) contracției musculare, (2) gradului de tensiune din tendoanele musculare, (3) pozițiilor și vitezei de mișcare ale părților corpului și (4) forțelor care acționează asupra suprafețelor corporale.

Tracturile spinocerebeloase ventrale transportă mai puține informații de la receptorii periferici. În schimb, acestea sunt stimulate în principal de impulsuri nervoase motorii care ajung la nivelul coarnelor anterioare ale măduvei spinării de la (1) creier, prin tracturile corticospinal și rubrospinal și (2) zonele generatoare de tipare motorii, localizate chiar la nivel medular. Astfel, căile ventrale informează cerebelul despre impulsurile nervoase motorii care au ajuns la nivelul coarnelor medulare anterioare; acest mecanism de feedback este denumit *copia eferenței* cornului medular anterior.

Căile spinocerebeloase pot transmite impulsurile cu viteze de până la 120 m/sec, aceasta fiind cea mai rapidă viteză de conducere întâlnită la nivelul sistemului nervos central. Conducerea extrem de rapidă a impulsurilor este importantă pentru informarea instantanee a cerebelului despre modificările survenite la nivelul efectorilor periferici.

Pe lângă transmiterea prin tracturile spinocerebeloase, impulsurile de la periferia corpului sunt conduse și prin coloanele dorsale ale măduvei, iar ulterior prin nucleii coloanei dorsale a bulbului, ajungând în final la cerebel. În mod similar, impulsurile nervoase sunt transmise ascendent pe *calea spino-reticulată* către formațiunea reticulată a trunchiului cerebral, precum și pe *calea spino-olivară*, către nucleul olivar inferior. Ulterior, impulsurile sunt transmise de la aceste două arii spre cerebel. Astfel, cerebelul primește în permanență informații despre mișcările și pozițiile

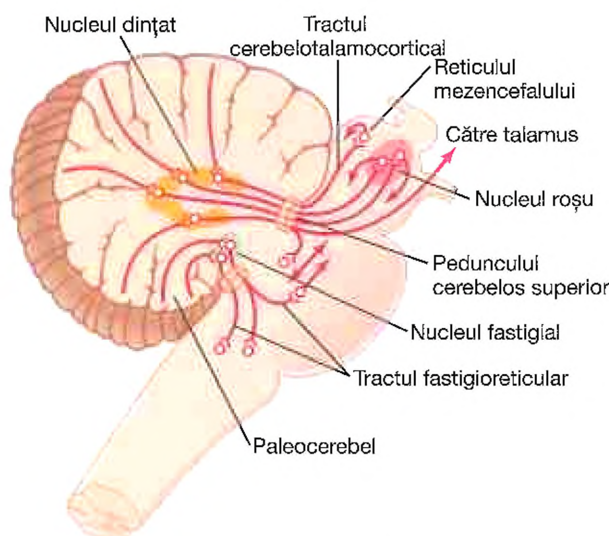


Figura 57-6. Principalele tracturi *eferente* ale cerebelului.

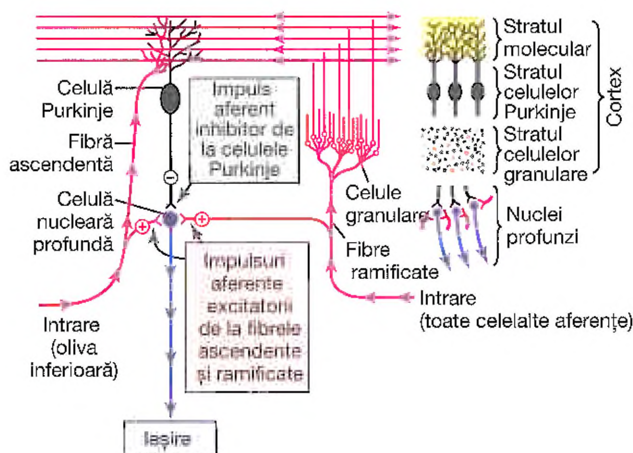


Figura 57-7. Celulele nucleare profunde primesc impulsuri excitatorii și inhibitorii. În partea stângă a acestei figuri este prezentat circuitul neuronal elementar al cerebelului, neuronii excitatori fiind colorați în *roșu* și celula Purkinje (neuronul inhibitor) în *negru*. În partea dreaptă sunt ilustrate raporturile nucleilor cerebeloși profunzi cu cortexul cerebelos alcătuit din trei straturi.

tuturor părților corpului, cu toate că funcționează la nivel subconștient.

Căile eferente ale cerebelului

Nucleii cerebeloși profunzi și căile eferente. În profunzimea masei cerebeloase se găsesc de fiecare parte trei *nuclei cerebeloși profunzi - dințat, interpus* și *fastigial* (*nucleii vestibulari* din bulb funcționează în anumite privințe similar nucleilor cerebeloși profunzi, datorită conexiunilor directe pe care le au cu cortexul lobului flocculonodular). Toți nucleii cerebeloși profunzi primesc impulsuri nervoase de la două surse: (1) cortexul cerebelos și (2) tracturile aferente cerebeloase care transmit informații despre sensibilitatea profundă.

Orice impuls nervos aferent care ajunge la cerebel se divide și este transmis în două direcții: (1) direct la unul dintre nucleii cerebeloși profunzi și (2) la o arie corespondentă a cortexului cerebelos, supraiacentă nucleului profund. După o fracțiune de secundă, cortexul cerebelos transmite un impuls eferent *inhibitor* spre nucleul profund. Astfel, toate impulsurile nervoase aferente care pătrund în cerebel ajung în final în nucleii cerebeloși profunzi sub forma unor impulsuri excitatorii inițiale, urmate după o fracțiune de secundă de impulsuri nervoase inhibitorii. De la nivelul nucleilor profunzi, impulsurile nervoase sunt distribuite spre alte arii cerebrale.

Schema generală a căilor eferente principale ale cerebelului este ilustrată în **Figura 57-6**; sunt prezentate următoarele elemente componente:

1. Un tract cu originea în *structurile zonei mediane a cerebelului* (la nivelul *vermisului*), ale cărui fibre fac sinapsă în *nucleii fastigiali* și ajung la *regiunile bulbare* și *pontine ale trunchiului cerebral*. Acest circuit funcționează în strânsă asociere cu aparatul vestibular și cu nucleii vestibulari ai trunchiului cerebral (pentru controlul echilibrului), precum și cu formațiunea reticulată a trunchiului cerebral (pentru controlul posturii corpului). Această cale a fost prezentată în detaliu în Capitolul 56, în relație cu echilibrul.
2. Un tract cu originea în (1) zona intermediară a emisferei cerebeloase, care străbate (2) nucleul interpus, având traiect către (3) nucleii talamici ventrolateral și ventroanterior, apoi către (4) cortexul cerebral, ulterior către (5) câteva structuri mediane ale talamusului, și în final către (6) ganglionii bazali și (7) nucleul roșu și formațiunea reticulată din regiunea superioară a trunchiului cerebral. Acest circuit complex contribuie în special la coordonarea contracțiilor reciproce ale mușchilor agoniști și antagoniști din segmentele distale ale membrelor, în special la nivelul mâinilor, degetelor și policelor.
3. Un tract cu originea în cortexul cerebelos corespunzător zonei laterale a emisferei cerebeloase și care străbate nucleul dințat, ajungând ulterior în nucleii talamici ventrolateral și ventroanterior, iar în final la cortexul cerebral. Această cale este importantă pentru coordonarea activităților motorii secvențiale inițiate de cortexul cerebral.

Unitatea funcțională a cortexului cerebelos - celula Purkinje și celula nucleară profundă

Cerebelul conține aproximativ 30 milioane de unități funcționale aproape identice, una dintre acestea fiind prezentată în partea stângă a **Figurii 57-7**. Această unitate funcțională este centrată în jurul unei *celule Purkinje* (de dimensiuni foarte mari) și a unei *celule nucleare profunde* asociate.

În partea superioară dreaptă a **Figurii 57-7** sunt ilustrate cele trei straturi principale ale cortexului cerebelos: *stratul molecular, stratul celulelor Purkinje* și *stratul celulelor granulare*. Sub aceste straturi corticale, în centrul masei cerebeloase, sunt localizați nucleii cerebeloși profunzi care trimit impulsuri eferente spre alte arii ale sistemului nervos.

Circuitul neuronal al unității funcționale. În partea stângă a **Figurii 57-7** este ilustrat circuitul neuronal al unității funcționale, care se repetă cu variații minime la nivelul cerebelului de 30 milioane de ori. Eferențele unității funcționale au originea la nivelul *celulei nucleare profunde.* Această celulă primește în permanență atât influențe excitatorii, cât și inhibitorii. Influențele excitatorii sosesc prin conexiunile directe cu fibrele aferente care pătrund în cerebel provenind de la creier sau de la periferie. Toate influențele inhibitorii provin de la celula Purkinje, localizată în cortexul cerebelos.

Există două tipuri principale de fibre aferente către cortexul cerebelos: *fibre cățărătoare (ascendente)* și *fibre ramificate.*

Fibrele cățărătoare *au originea la nivelul nucleilor olivari inferiori ai bulbului.* O fibră cățărătoare corespunde unui număr de 5-10 celule Purkinje. După ce trimite ramuri colaterale spre câteva celule nucleare profunde, fibra cățărătoare are traiect către straturile externe ale cortexului cerebelos, unde realizează aproximativ 300 de sinapse cu corpul celular și cu dendritele fiecărei celule Purkinje. Această fibră cățărătoare se distinge prin faptul că un impuls transmis la nivelul ei generează întotdeauna în fiecare celulă Purkinje cu care fibra vine în contact un potențial de acțiune unic, prelungit (cu durata de până la 1 secundă) și cu morfologie deosebită, care debutează cu un vârf amplu, urmat de o succesiune de vârfuri secundare de amplitudine mai mică. Acest potențial de acțiune este denumit *vârf complex.*

Fibrele ramificate reprezintă toate celelalte fibre care ajung la cerebel de la surse multiple: regiunile cerebrale superioare, trunchiul cerebral și măduva spinării. Aceste fibre trimit de asemenea ramuri colaterale care stimulează celulele nucleare profunde. Ulterior au traiect către stratul granular al cortexului cerebelos, unde fac sinapsă cu sute sau mii de *celule granulare.* La rândul lor, celulele granulare trimit axoni cu dimensiuni foarte mici, având diametrul mai mic de 1 micron, până în stratul molecular localizat la suprafața cortexului cerebelos. La acest nivel axonii se ramifică în două ramuri care se extind pe o distanță de 1-2 milimetri în fiecare direcție, paralel cu foliile. Există milioane de astfel de *fibre nervoase paralele,* deoarece fiecărei celule Purkinje îi corespund aproximativ 500-1000 de celule granulare. Dendritele celulelor Purkinje se proiectează în stratul molecular, iar cu fiecare celulă Purkinje fac sinapsă între 80.000 și 200.000 de fibre paralele.

Aferențele celulei Purkinje prin fibrele ramificate sunt semnificativ diferite de aferențele prin fibrele cățărătoare, deoarece conexiunile sinaptice realizate de fibrele ramificate sunt slabe, astfel încât pentru excitarea unei celule Purkinje este necesară stimularea simultană a numeroase fibre ramificate. Mai mult, activarea se manifestă de obicei sub forma unui potențial de acțiune al celulei Purkinje mai slab și cu durată mai mică, denumit *vârf simplu,* spre deosebire de potențialul de acțiune complex și prelungit produs de impulsurile aferente transmise prin fibrele cățărătoare.

În condiții normale de repaus, celulele Purkinje și celulele nucleare profunde se descarcă continuu. O trăsătură comună a celulelor Purkinje și a celulelor nucleare profunde este reprezentată de faptul că, în mod normal, ambele tipuri de celule se descarcă în mod continuu; celula Purkinje generează aproximativ 50-100 de potențiale de acțiune pe secundă, iar frecvența de descărcare a celulelor nucleare profunde este mult mai mare. În plus, activitatea eferentă a ambelor tipuri de celule poate fi modulată crescător sau descrescător.

Echilibrul între excitație și inhibiție realizat la nivelul nucleilor cerebeloși profunzi. Revenind la circuitul din **Figura 57-7**, trebuie remarcat faptul că stimularea directă a celulelor nucleare profunde realizată atât de fibrele cățărătoare cât și de fibrele ramificate determină excitare. În schimb, semnalele provenite de la celulele Purkinje determină inhibiție. În mod normal, echilibrul între aceste două efecte este ușor deplasat în favoarea excitației, astfel încât, în condiții bazale, eferențele celulelor nucleare profunde rămân relativ constante, corespunzătoare unui nivel moderat de stimulare continuă.

În timpul execuției unei mișcări rapide, impulsul inițiator, cu originea la nivelul cortexului motor cerebral sau al trunchiului cerebral, determină inițial creșterea marcată a gradului de excitație a celulei nucleare profunde. După câteva milisecunde, la celula nucleară încep să sosească de la nivelul celulei Purkinje impulsuri inhibitorii de feedback. În acest fel, celulele nucleare profunde transmit inițial un impuls excitator rapid pe calea eferentă motorie pentru a realiza amplificarea mișcării, urmat la scurt timp de un impuls inhibitor. Impulsul inhibitor este asemănător unui semnal de „întârziere" prin feedback negativ, de tipul celui care realizează fenomenul de *atenuare.* Așadar, atunci când sistemul motor este stimulat, este generat după o mică întârziere un semnal de feedback negativ care împiedică efectuarea unei mișcări exagerate. În caz contrar, s-ar produce o mișcare oscilatorie.

Alte celule inhibitorii din cerebel. Alături de celulele nucleare profunde, celulele granulare și celulele Purkinje, în cerebel există și alte două tipuri de neuroni: *celulele „în coșuleț"* și *celulele stelate.* Acestea sunt celule inhibitorii cu axoni scurți. Atât celulele în coșuleț cât și celulele stelate sunt localizate în stratul molecular al cortexului cerebelos, fiind dispuse printre fibre paralele și stimulate de către acestea. Axonii acestor celule au traiect perpendicular pe fibrele paralele și produc *inhibiția laterală* a celulelor Purkinje adiacente, crescând astfel contrastul semnalului în aceeași manieră în care inhibiția laterală determină creșterea contrastului semnalelor în numeroase alte circuite neuronale de la nivelul sistemului nervos.

Semnalele eferente de tip pornit/oprit și oprit/pornit cu originea la nivelul cerebelului

Rolul principal al cerebelului este de a genera rapid, la debutul unui act motor, impulsuri nervoase de tip „pornit" pentru mușchii agoniști și simultan impulsuri nervoase reciproce de

tip „oprit" pentru mușchii antagoniști. Pe măsură ce mișcarea se apropie de final, cerebelul este responsabil de transmiterea sincronizată a impulsurilor de tip „oprit" către mușchii agoniști și a impulsurilor de tip „pornit" către mușchii antagoniști. Cu toate că detaliile exacte nu sunt cunoscute, în urma analizei circuitului cerebelos din **Figura 57-7** se pot emite ipoteze despre modul de funcționare al acestui mecanism, după cum urmează.

Se presupune că tiparul pornit/oprit al contracției mușchilor agoniști/antagoniști la inițierea actului motor debutează cu semnale generate de cortexul cerebral. Aceste semnale sunt conduse prin căi non-cerebeloase din trunchiul cerebral și măduva spinării direct către mușchii agoniști, pentru a declanșa contracția musculară inițială.

În același timp sunt trimise semnale și spre cerebel prin fibrele ramificate pontine. O ramură a fiecărei fibre ramificate face sinapsă direct cu celulele nucleare profunde din nucleul dințat sau din ceilalți nuclei cerebeloși profunzi; în acest fel este generat instantaneu un semnal excitator transmis retrograd de la cerebel către sistemul motor cerebral corticospinal fie prin intermediul talamusului fie prin circuitele neuronale din trunchiul cerebral, pentru a susține semnalul inițiat anterior de cortexul cerebral pentru contracția musculară. În consecință, intensitatea semnalului „pornit" devine după câteva milisecunde mai mare decât la debut, datorită sumării ambelor semnale, cortical și cerebelos. Acest efect este prezent când cerebelul este intact, însă în cazul disfuncției cerebeloase semnalul suplimentar de susținere este absent. Semnalul cerebelos adițional crește amplitudinea contracției mușchilor agoniști, comparativ cu situația în care cerebelul nu ar exista.

Care sunt elementele ce generează semnalul „oprit" pentru mușchii agoniști la finalul mișcării? Trebuie reamintit că toate fibrele ramificate prezintă o a doua ramură care transmite impulsuri către cortexul cerebelos prin intermediul celulelor granulare, iar în final către celulele Purkinje prin fibrele „paralele". La rândul lor, celulele Purkinje *inhibă* celulele nucleare profunde. Această cale de conducere conține fibre nervoase cu cele mai mici dimensiuni și cu cea mai mică viteză de conducere de la nivelul sistemului nervos, adică fibrele paralele ale stratului molecular al cortexului cerebelos, care au diametrul de numai o fracțiune de milimetru. De asemenea, impulsurile transmise prin aceste fibre au intensitate redusă, astfel încât trebuie să treacă un anumit interval de timp până când stimularea dendritelor celulelor Purkinje devine suficient de puternică pentru a conduce la excitarea acestor celule. După atingerea pragului de excitare, celula Purkinje trimite un *impuls inhibitor* puternic spre aceeași celulă nucleară profundă care a generat inițial semnalul „pornit". În acest fel, mișcarea este *oprită* după un interval scurt de timp.

Acesta este modul în care circuitul cerebelos complet declanșează atât contracția rapidă a mușchilor agoniști la inițierea actului motor, cât și inhibiția *sincronizată cu precizie* a acestora după un anumit interval de timp.

Au fost emise ipoteze și în legătură cu modul de funcționare al circuitului pentru mușchii antagoniști. Este extrem de important de reamintit faptul că la nivelul măduvei spinării există circuite reciproce agonist/antagonist pentru orice mișcare inițiată de centrii medulari. Aceste circuite au rol în inhibiția mușchilor antagoniști la inițierea mișcării și în activarea acestora la finalul mișcării, comenzile transmise mușchilor antagoniști fiind exact opuse (în oglindă) comenzilor transmise mușchilor agoniști. Trebuie amintit însă faptul că cerebelul conține și alte tipuri de celule inhibitorii cu excepția celulelor Purkinje. Funcțiile unora dintre acestea nu au fost identificate; aceste celule ar putea avea de asemenea diverse roluri în inhibiția inițială a mușchilor antagoniști la debutul unei mișcări și în stimularea ulterioară a acestora la finalul mișcării.

Toate aceste mecanisme au fost formulate în calitate de postulat. Ele au fost prezentate pentru a ilustra modalitățile prin care cerebelul ar putea genera semnale exagerate de tip „pornit" sau „oprit", controlând mușchii agoniști și antagoniști, precum și sincronizarea contracțiilor acestora.

Celulele Purkinje „învață" să corecteze erorile motorii - rolul fibrelor cățărătoare

Cerebelul deprinde modalitatea optimă de susținere și abolire a contracțiilor musculare, precum și de sincronizare a acestor contracții. De obicei, când o persoană efectuează pentru prima dată un act motor, gradul amplificării motorii realizată de cerebel la inițierea contracției, gradul inhibiției la finalul contracției și sincronizarea acestor două componente sunt aproape invariabil incorecte raportat la forma dorită a mișcării. Însă după ce actul motor a fost efectuat de mai multe ori, secvențele mișcării devin progresiv tot mai precise, uneori fiind necesare numai câteva repetări înainte de obținerea rezultatului dorit, iar alteori fiind necesare sute de repetări.

În ce mod se realizează aceste ajustări? Modalitatea nu este cunoscută cu exactitate, deși se știe că nivelul de sensibilitate al circuitelor cerebeloase se adaptează de asemenea progresiv în timpul procesului de învățare. Se modifică în special capacitatea celulelor Purkinje de a răspunde atunci când sunt stimulate de celulele granulare. Mai mult, variația sensibilității celulelor Purkinje se datorează semnalelor care ajung la cerebel prin fibrele cățărătoare cu originea în complexul olivar inferior.

În condiții de repaus, fibrele cățărătoare se descarcă cu o rată de aproximativ o dată pe secundă. Însă de fiecare dată când se descarcă, acestea determină depolarizarea maximă a întregului arbore dendritic al celulei Purkinje, care durează până la o secundă. În acest interval, celula Purkinje emite inițial un impuls puternic, urmat de o serie de impulsuri cu amplitudine redusă. Când o mișcare este efectuată pentru prima dată, impulsuri nervoase de feedback de la proprioceptorii musculari și articulari stimulați indică cerebelului gradul de concordanță între mișcarea propriu-zisă și mișcarea intenționată. Impulsurile transmise prin fibrele cățărătoare modifică sensibilitatea pe termen lung a celulelor Purkinje. Se presupune că, prin repetiție, această modificare a sensibilității, în asociere cu alte funcții potențiale de „învățare" ale cerebelului, determină apropierea de forma

dorită atât a sincronizării, cât și a altor aspecte ale controlului cerebelos al mișcărilor. După obținerea acestui rezultat, fibrele cățărătoare nu mai transmit semnale de „eroare" către cerebel pentru a induce alte modificări.

ROLUL CEREBELULUI ÎN CONTROLUL MOTOR DE ANSAMBLU

Există trei arii funcționale cerebeloase cu rol în controlul motor, după cum urmează:

1. *Vestibulocerebelul* (arhicerebelul). Acesta este alcătuit în principal din lobii flocculonodulari de dimensiuni mici (localizați inferior de regiunea posterioară a cerebelului) și din ariile adiacente ale vermisului. Conține circuitele neurale care controlează majoritatea mișcărilor corpului cu rol în menținerea echilibrului.
2. *Spinocerebelul* (paleocerebelul). Acesta este reprezentat de regiunile anterioară și posterioară ale vermisului, la care se adaugă zonele intermediare adiacente, localizate de o parte și de alta a vermisului. Circuitele spinocerebelului sunt implicate în coordonarea mișcărilor segmentelor distale ale membrelor, în special ale mâinilor și degetelor.
3. *Cerebrocerebelul* (neocerebelul). Acesta este reprezentat de zonele laterale de dimensiuni mari ale emisferelor cerebeloase, localizate lateral de zonele intermediare. Toate aferențele sale au originea la nivelul cortexului motor cerebral și la nivelul ariilor corticale premotorie și somatosenzorială adiacente. Căile eferente ale cerebrocerebelului au traiect ascendent către cortex, funcționând împreună cu sistemul senzorio-motor de la nivelul cortexului cerebral asemeni unui circuit de feedback pentru planificarea mișcărilor voluntare secvențiale ale corpului și membrelor, planificarea realizându-se cu până la câteva zecimi de secundă în avans față de mișcările propriu-zise. Procesul este denumit formarea „imaginii motorii" a mișcărilor care urmează a fi efectuate.

Vestibulocerebelul - rolul acestuia în controlul echilibrului și mișcărilor posturale, în asociere cu trunchiul cerebral și cu măduva spinării

Din punct de vedere filogenetic, vestibulocerebelul s-a dezvoltat simultan cu aparatul vestibular de la nivelul urechii interne. Mai mult, după cum s-a discutat în Capitolul 56, distrugerea lobilor flocculonodulari și a regiunilor adiacente ale vermisului, care constituie vestibulocerebelul, determină afectarea extremă a echilibrului și a mișcărilor posturale.

La persoanele cu disfuncție a vestibulocerebelului, afectarea echilibrului este mai mare *în timpul efectuării unor mișcări rapide* decât în repaus, în special atunci când aceste mișcări implică *schimbări ale direcției* și stimularea canalelor semicirculare. Aceasta sugerează că vestibulocerebelul deține un rol important în controlul echilibrului între contracțiile mușchilor agoniști și antagoniști de la nivelul coloanei

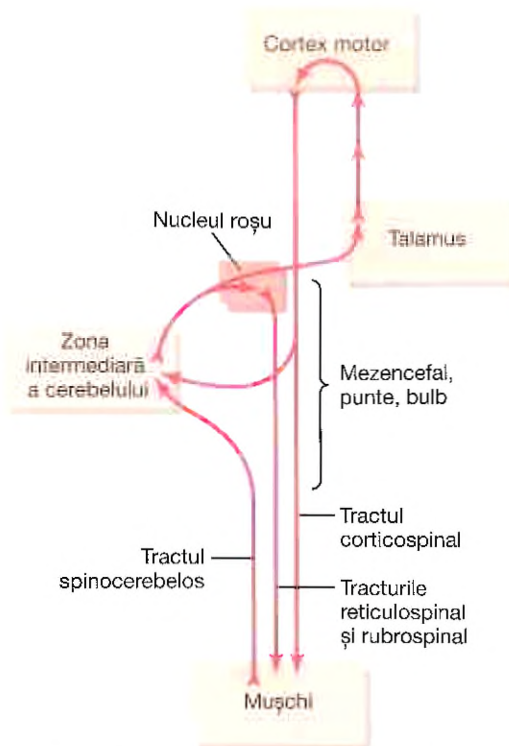


Figura 57-8. Controlul cerebral și cerebelos al mișcărilor voluntare, care implică în special zona intermediară a cerebelului.

vertebrale, a șoldurilor și umerilor, în timpul *modificărilor rapide* ale poziției corpului, comandate de aparatul vestibular.

Unul dintre aspectele importante ale controlului echilibrului este reprezentat de durata de timp necesară pentru transmiterea către creier a informațiilor despre poziția și viteza de mișcare a diferitelor părți ale corpului. Cu toate că sunt utilizate cele mai rapide căi senzoriale de conducere, viteza ajungând până la 120 m/sec la nivelul tracturilor aferente spinocerebeloase, există totuși o întârziere de 15-20 milisecunde a transmiterii impulsurilor de la membrele inferioare către creier. În acest interval de timp, membrele inferioare ale unei persoane aflate în alergare rapidă se pot deplasa până la 25 cm. În consecință, nu este niciodată posibil ca impulsurile care revin de la periferie să ajungă la nivel cerebral în momentul execuției mișcărilor. În acest caz, care este modul în care creierul determină momentul opririi unei mișcări și al inițierii actului motor succesiv, în special atunci când mișcările sunt efectuate rapid? Impulsurile nervoase de la periferie informează cortexul despre rapiditatea și direcția de mișcare a părților corpului. Pe baza acestor informații, vestibulocerebelul *calculează în avans* poziția în care se vor afla diferitele părți ale corpului în următoarele câteva milisecunde. Aceste calcule reprezintă elementul cheie pentru trecerea la următoarea mișcare din secvență.

Astfel, se presupune că la baza procesului de control al echilibrului există un circuit de control prin mecanism de feedback ce transmite informații atât de la periferie cât și de la nivelul aparatului vestibular și asigură astfel *corecția*

anticipată a semnalelor motorii posturale necesare pentru menținerea echilibrului, inclusiv în timpul mișcărilor extrem de rapide care implică schimbarea bruscă a direcției de mișcare.

Spinocerebelul - controlul prin mecanism de feedback al mișcărilor segmentelor distale ale membrelor, realizat de cortexul cerebelos intermediar și de nucleul interpus

După cum se observă în **Figura 57-8**, atunci când se efectuează un act motor, zona intermediară a fiecărei emisfere cerebeloase primește două tipuri de informații: (1) informații de la cortexul motor cerebral și de la nucleul roșu mezencefalic, care transmit cerebelului *tiparul motor secvențial intenționat* pentru următoarele fracțiuni de secundă și (2) informații transmise prin mecanism de feedback de la nivelul regiunilor periferice ale corpului, în special de la proprioceptorii distali ai membrelor, astfel încât cerebelul este informat despre *actul motor efectuat.*

După ce la nivelul zonei intermediare a cerebelului sunt comparate mișcările intenționate cu mișcările efectuate, celulele nucleare profunde din nucleul interpus trimit impulsuri eferente *corectoare* (1) înapoi către *cortexul motor cerebral*, prin nucleii de releu *talamici* și (2) către *regiunea magnocelulară* (inferioară) a *nucleului roșu*, la nivelul căreia ia naștere *tractul rubrospinal.* Tractul rubrospinal se alătură tractului corticospinal pentru a inerva motoneuronii din zona cea mai laterală a coarnelor anterioare ale substanței cenușii medulare, neuroni care controlează segmentele distale ale membrelor, în special mâinile și degetele.

Această componentă a sistemului cerebelos cu rol în controlul motor asigură contracțiile fluente și coordonate ale mușchilor agoniști și antagoniști de la nivelul segmentelor distale ale membrelor, necesare pentru executarea tiparelor motorii corespunzătoare mișcărilor fine intenționate. Cerebelul pare a compara „intențiile" nivelurilor superioare ale sistemului pentru controlul motor, transmise prin tractul cortico-ponto-cerebelos către zona cerebeloasă intermediară, cu informațiile despre „execuția" propriu-zisă a mișcării, primite de la periferie. De fapt, prin tractul spinocerebelos ventral este transmisă înapoi la cerebel o copie a „eferenței" semnalelor propriu-zise pentru controlul motor care ajung la motoneuronii anteriori, această informație fiind integrată alături de informațiile provenite de la fusurile musculare și de la alți proprioceptori, care sunt transmise în principal prin tractul spinocerebelos dorsal. Semnale comparative similare ajung și la nivelul complexului olivar inferior; în cazul în care există diferențe, sistemul olivă bulbară - celulă Purkinje, în asociere cu alte mecanisme cerebeloase cu rol în învățare, realizează corecția mișcărilor până când acestea se derulează în maniera intenționată.

Rolul cerebelului de a împiedica mișcările exagerate și de a realiza „atenuarea" mișcărilor. Aproape toate mișcările corpului sunt „oscilante (pendulare)". De exemplu, un braț aflat în mișcare prezintă inerție, iar pentru oprirea mișcării brațului inerția trebuie depășită. Datorită inerției, toate mișcările oscilante au tendința de a *depăși* limita intenționată. Când un pacient cu leziuni cerebeloase execută mișcări cu amplitudine prea mare, centrii corticali recunosc aceste mișcări și inițiază o mișcare în direcție opusă pentru a aduce brațul în poziția dorită. Însă ca urmare a inerției, brațul efectuează din nou o mișcare prea amplă, astfel încât trebuie generate alte semnale corectoare. Ca urmare, brațul oscilează de câteva ori în jurul poziției dorite, înainte de a se opri la nivelul acesteia. Efectul este denumit *tremor de acțiune*, sau *tremor intențional.*

În cazul în care cerebelul este indemn, semnale subconștiente adecvate opresc mișcarea exact în punctul intenționat și împiedică atât efectuarea unei mișcări prea ample, cât și tremorul. *Aceasta este caracteristica principală a mecanismului de atenuare.* Toate sistemele de control care reglează elementele pendulare (cu inerție) trebuie să conțină circuite de atenuare. În cadrul controlului funcției motorii exercitat de sistemul nervos, funcția de atenuare este îndeplinită în principal de cerebel.

Controlul cerebelos al mișcărilor balistice. Cele mai rapide mișcări ale corpului, de exemplu mișcările degetelor în timpul dactilografierii, se desfășoară atât de rapid încât nu este posibilă recepționarea informațiilor prin feedback nici de la periferie către cerebel și nici de la cerebel înapoi la cortexul motor, înainte de executarea mișcărilor. Aceste mișcări sunt denumite *mișcări balistice*, iar întregul act motor este planificat în avans și reglat astfel încât mișcarea este efectuată pe o distanță specifică și ulterior încetează. Un alt exemplu important este reprezentat de mișcările sacadate ale globilor oculari, care determină deplasarea bruscă a acestora de la o poziție la alta în timpul cititului sau atunci când o persoană aflată la bordul unui autovehicul în mișcare privește obiecte care se succed în peisajul înconjurător.

Mișcările balistice suferă modificări în prezența leziunilor cerebeloase, iar studierea acestor aspecte furnizează informații importante despre funcția cerebelului. Au loc trei modificări principale: (1) mișcările debutează lent și nu beneficiază de stimulul suplimentar asigurat în mod normal de cerebel; (2) forța mișcării este mică și (3) mișcările se opresc lent, astfel încât de obicei au amplitudine mai mare decât cea dorită. Ca urmare, în absența circuitelor cerebeloase, cortexul motor este solicitat suplimentar atât pentru a declanșa mișcările balistice, cât și pentru a le opri. În consecință, automatismul acestor mișcări este abolit.

Revenind la circuitele cerebelului descrise anterior, se observă că acestea prezintă o organizare specială pentru a îndeplini această funcție bifazică, inițial de stimulare și ulterior, după o întârziere, de inhibare, importantă pentru executarea mișcărilor balistice rapide, planificate în avans. De asemenea, trebuie remarcat că în cadrul acestei abilități particulare a cerebelului, rolul fundamental este deținut de circuitele pentru sincronizare prezente la nivelul cortexului cerebelos.

Cerebrocerebelul - rolul zonelor laterale mari ale emisferelor cerebeloase în planificarea, secvențierea și sincronizarea actelor motorii complexe

La ființa umană, zonele laterale ale celor două emisfere cerebeloase sunt înalt dezvoltate și au dimensiuni mari. Această constatare este în concordanță atât cu abilitățile ființei umane de a planifica și executa secvențial tipare motorii complexe, în special cele care implică mâinile și degetele, cât și cu capacitatea de a vorbi. Zonele laterale ale emisferelor cerebeloase nu primesc însă aferențe directe de la periferia corpului. De asemenea, aproape toate conexiunile dintre aceste zone și cortexul cerebral nu se realizează cu cortexul motor primar, ci cu *aria premotorie* și cu *ariile somatosenzoriale primară* și *de asociație*.

Cu toate acestea, distrugerea zonelor laterale ale emisferelor cerebeloase și a nucleilor profunzi de la nivelul acestora - nucleii dințați - determină afectarea extremă a coordonării mișcărilor voluntare complexe ale mâinilor, degetelor de la mâini, extremităților distale ale membrelor inferioare și ale aparatului vorbirii. Aceste consecințe au fost dificil de înțeles, având în vedere absența legăturilor directe dintre aceste zone ale cerebelului și cortexul motor primar. Studiile experimentale sugerează însă că aceste zone au legătură cu alte două aspecte importante, însă indirecte, ale controlului motor: (1) planificarea mișcărilor secvențiale și (2) „sincronizarea" mișcărilor secvențiale.

Planificarea mișcărilor secvențiale. Planificarea mișcărilor secvențiale presupune ca zonele laterale ale emisferelor cerebeloase să comunice atât cu aria premotorie, cât și cu ariile senzoriale ale cortexului cerebral; de asemenea, implică existența unor legături bidirecționale între aceste arii ale cortexului cerebral și arii corespondente de la nivelul ganglionilor bazali. Se pare că în aria premotorie și în ariile senzoriale ale cortexului cerebral este schițat un „plan" al mișcărilor secvențiale, care este transmis către zonele laterale ale emisferelor cerebeloase. Ulterior, prin schimbul reciproc de informații între cerebel și cortexul cerebral, sunt generate impulsuri motorii adecvate care asigură tranziția la mișcarea următoare din secvență.

Acest punct de vedere este susținut de o observație extrem de interesantă, conform căreia numeroși neuroni de la nivelul nucleilor dințați generează tiparul mișcării următoare din secvență înaintea finalizării execuției mișcării precedente. Astfel, zonele cerebeloase laterale nu par a avea rol în execuția actului motor în curs, ci în *efectuarea următorului act motor din secvență.*

În rezumat, una dintre cele mai importante caracteristici ale funcției motorii normale este reprezentată de capacitatea individului de a trece fluent de la o mișcare la următoarea, într-o manieră ordonată. În absența zonelor laterale ale emisferelor cerebeloase, această capacitate este sever afectată atunci când sunt efectuate mișcări rapide.

Funcția de sincronizare a mișcărilor secvențiale. O altă funcție importantă a zonelor laterale ale emisferelor cerebeloase este asigurarea sincronizării corecte a fiecărei mișcări din succesiune. În absența acestor zone, individul își pierde abilitatea subconștientă de a anticipa cât de mult se vor deplasa diferitele segmente ale corpului într-un anumit interval de timp. Atunci când această capacitate de sincronizare este abolită, persoana devine incapabilă de a determina când trebuie inițiată următoarea mișcare din secvență. Ca urmare, mișcarea succesivă poate fi inițiată prea devreme, sau, mai probabil, prea târziu. Așadar, în cazul lezării zonelor laterale ale cerebelului, actele motorii complexe (precum cele necesare pentru scris, alergare sau vorbire) devin necoordonate și nu se mai realizează tranziția ordonată între mișcările succesive. Se presupune că astfel de leziuni cerebeloase determină *incapacitatea executării fluente a mișcărilor.*

Funcțiile predictive extramotorii ale cerebrocerebelului. Cerebrocerebelul (lobii cerebeloși laterali mari) contribuie și la „sincronizarea" altor evenimente în afara mișcărilor corpului. Astfel, ratele de progresie ale fenomenelor vizuale și ale celor auditive pot fi prezise de către cortex, însă în ambele situații este necesară participarea cerebelului. Analizând modificările scenei vizuale percepute, individul poate anticipa cât de rapid se apropie de un obiect. Rolul important al cerebelului în cadrul acestei abilități este demonstrat de un experiment efectuat la maimuță, care analizează efectele cauzate de îndepărtarea ariilor laterale mari ale cerebelului. Deoarece este incapabilă de a anticipa momentul în care va ajunge la peretele unui coridor, maimuța se lovește ocazional de pereți.

Este foarte posibil ca cerebelul să asigure un sistem de referință temporal, probabil prin utilizarea circuitelor de întârziere, cu ajutorul căruia sunt comparate semnalele provenite din alte arii ale sistemului nervos central; se afirmă adeseori că cerebelul deține un rol foarte important în interpretarea *variațiilor rapide ale relațiilor spațio-temporale* din cadrul informațiilor senzoriale.

Manifestările clinice ale afectării cerebelului

Distrugerea unor mici arii ale *cortexului* cerebelos lateral determină rareori anomalii detectabile ale funcțiilor motorii. De fapt, la câteva luni după îndepărtarea experimentală unilaterală a unei jumătăți din cortexul cerebelos lateral și dacă nucleii cerebeloși profunzi nu sunt înlăturați, atunci funcțiile motorii ale animalului par a fi aproape normale *atât timp cât acesta efectuează lent toate mișcările.* Astfel, porțiunile restante ale sistemului pentru controlul motor au capacitatea de a compensa într-o măsură considerabilă pierderea unor arii cerebeloase.

Pentru a produce o disfuncție gravă și permanentă a cerebelului, leziunea cerebeloasă trebuie să implice cel puțin unul dintre nucleii cerebeloși profunzi - *dințat, interpus* sau *fastigial.*

Dismetria și ataxia

Două dintre cele mai importante simptome ale afecțiunilor cerebeloase sunt *dismetria* și *ataxia*. În cazul distrugerii cerebelului, sistemul de control motor subconștient nu poate anticipa cât de ample vor fi mișcările. În consecință, mișcările depășesc de obicei limita intenționată, iar cortexul transmite impulsuri nervoase în exces pentru efectuarea în mod conștient a unei mișcări compensatorii. Efectul este denumit *dismetrie* și se manifestă prin mișcări lipsite de coordonare, iar tabloul clinic este denumit *ataxie*. Dismetria și ataxia pot fi cauzate și de *leziuni ale tracturilor spinocerebeloase*, deoarece informațiile transmise prin mecanism de feedback de la nivelul segmentelor mobile ale corpului către cerebel sunt esențiale pentru finalizarea sincronizată a mișcărilor.

Poziționarea dincolo de țintă (hipermetria)

Poziționarea dincolo de țintă semnifică faptul că în absența cerebelului, individul își deplasează de obicei mâna sau alt segment al corpului dincolo de punctul în care intenționa. Aceasta este consecința faptului că în mod normal cerebelul inițiază majoritatea impulsurilor motorii care opresc o mișcare; dacă cerebelul este afectat, mișcarea depășește de obicei ținta intenționată. Astfel, poziționarea dincolo de țintă reprezintă de fapt o manifestare a dismetriei.

Afectarea progresiei mișcărilor

Disdiadocokinezia – incapacitatea de a efectua mișcări rapide alternative. Atunci când sistemul pentru controlul motor nu poate anticipa poziția părților corpului la un moment dat, este afectată percepția acestora în timpul efectuării mișcărilor rapide. Ca urmare, mișcarea succesivă este inițiată mult prea devreme sau mult prea târziu, astfel încât progresia ordonată a mișcărilor nu se poate realiza. Acest aspect poate fi demonstrat cu ușurință solicitând unui pacient cu afectare cerebeloasă să efectueze rapid mișcarea de pronație și de supinație repetitivă a mâinii. Pacientul „pierde" rapid și complet percepția poziției instantanee a mâinii corespunzătoare oricărui moment al mișcării. În consecință, în locul mișcărilor normale efectuate în mod coordonat, se produc mișcări lente, incomplete și dezordonate. Această tulburare este denumită *disdiadocokinezie*.

Disartria – afectarea vorbirii. Un alt exemplu de afectare a progresiei mișcărilor este întâlnit în cazul vorbirii, deoarece formarea cuvintelor depinde de contracțiile rapide și coordonate ale mușchilor laringelui, cavității bucale și ale mușchilor sistemului respirator. Lipsa de coordonare a acestora și incapacitatea de a regla în avans intensitatea sunetului sau durata fiecărui sunet din secvența sonoră conduce la vorbire dezorganizată, în care unele silabe sunt pronunțate puternic, altele slab, altele prelungite un timp îndelungat, iar altele prelungite pentru durate scurte de timp, astfel încât vorbirea este în majoritatea cazurilor neinteligibilă. Fenomenul este denumit *disartrie*.

Tremorul intențional. Când o persoană cu afectare cerebeloasă execută un act motor voluntar, aceasta execută mișcări inexacte, oscilante, în special atunci când se apropie de ținta intenționată, cu depășirea inițială a limitei și efectuarea ulterioară de oscilații repetate ale segmentului corporal implicat, până la stabilizarea acestuia în poziția corectă. Reacția este denumită *tremor intențional* sau *tremor de acțiune* și este cauzată de incapacitatea sistemului cerebelos de a „atenua" mișcările.

Nistagmusul cerebelos – tremorul globilor oculari. *Nistagmusul cerebelos* reprezintă tremorul globilor oculari care apare de obicei atunci când observatorul încearcă să își fixeze privirea asupra unei imagini localizate lateral de extremitatea cefalică. Încercarea de a fixa privirea asupra unei imagini situate lateral conduce la efectuarea unor mișcări rapide, deviate ale globilor oculari și nu la fixarea stabilă, fiind o altă manifestare a incapacității cerebelului de a atenua mișcările. Nistagmusul apare în special în cazul lezării lobilor flocculonodulari, când se asociază și cu pierderea echilibrului din cauza disfuncției căilor cu

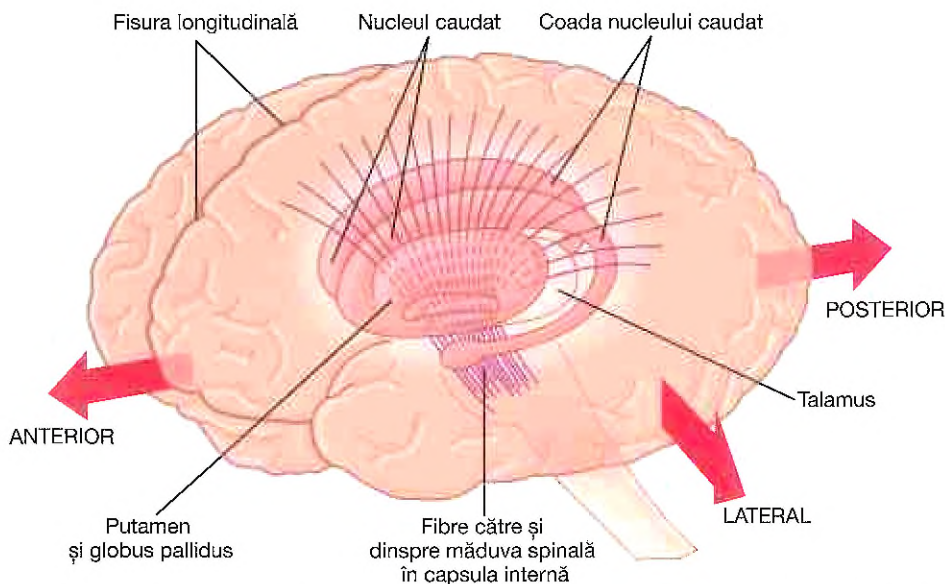


Figura 57-9. Raporturile ganglionilor bazali cu cortexul cerebral și cu talamusul, ilustrate tridimensional. (*Reprodus după Guyton AC: Basic Neuroscience: Anatomy and Physiology. Philadelphia: WB Saunders, 1992.*)

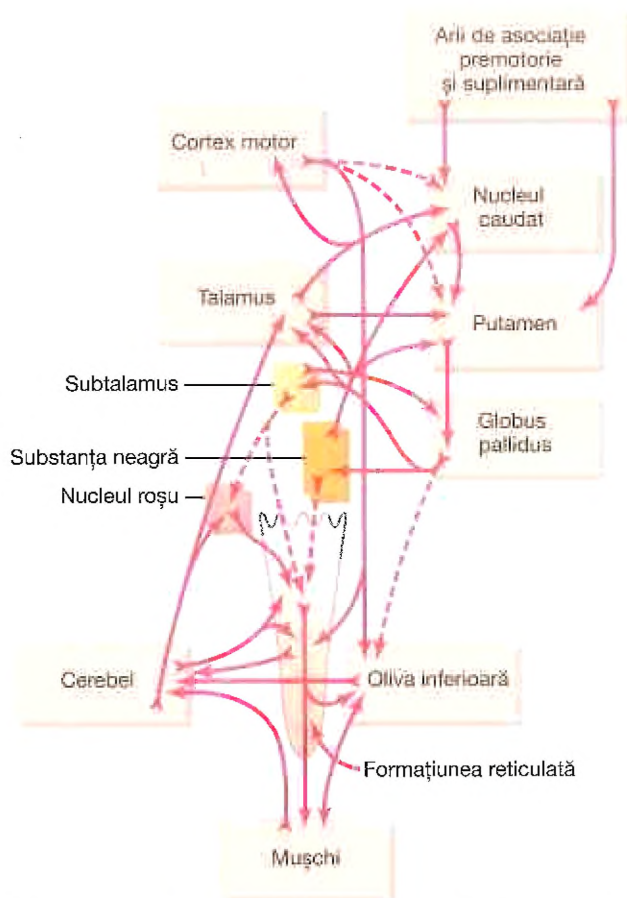


Figura 57-10. Relaţia dintre circuitul ganglionilor bazali şi sistemul corticospinal-cerebel pentru controlul motilităţii.

originea la nivelul canalelor semicirculare, care au traiect prin lobii flocculonodulari.

Hipotonia – scăderea tonusului muscular

Disfuncţia nucleilor cerebeloşi profunzi, în special a nucleilor dinţat şi interpus, determină scăderea tonusului musculaturii periferice de aceeaşi parte cu leziunea cerebeloasă. Hipotonia este consecinţa pierderii funcţiei de facilitare pe care cerebelul o exercită asupra nucleilor motori din cortexul motor şi din trunchiul cerebral prin impulsuri tonice cu originea la nivelul nucleilor cerebeloşi profunzi.

FUNCŢIILE MOTORII ALE GANGLIONILOR BAZALI

Ganglionii bazali, la fel ca şi cerebelul, reprezintă un alt *sistem motor accesor* care nu funcţionează independent, ci în strânsă asociere cu cortexul cerebral şi cu sistemul corticospinal pentru controlul motor. De fapt, majoritatea aferenţelor ganglionilor bazali provin de la cortexul cerebral, iar aproape toate semnalele eferente de la ganglionii bazali sunt transmise înapoi spre cortex.

Figura 57-9 ilustrează raporturile anatomice dintre ganglionii bazali şi alte structuri cerebrale. De fiecare parte a creierului, ganglionii bazali sunt reprezentaţi de *nucleul caudat, putamen, globus pallidus, substanţa neagră* şi *nucleul subtalamic*. Ei sunt localizaţi în principal lateral de talamus şi în jurul talamusului, ocupând o mare parte a regiunilor interne ale ambelor emisfere cerebrale. De asemenea, se observă că aproape toate fibrele nervoase motorii şi senzoriale care realizează legătura între cortexul cerebral şi măduva spinării au traiect prin spaţiul dintre structurile principale ale ganglionilor bazali, adică *nucleul caudat* şi *putamen*. Acest spaţiu este denumit *capsula internă* a creierului. Capsula internă este importantă pentru discuţia de faţă datorită conexiunilor strânse dintre ganglionii bazali şi sistemul corticospinal pentru controlul motor.

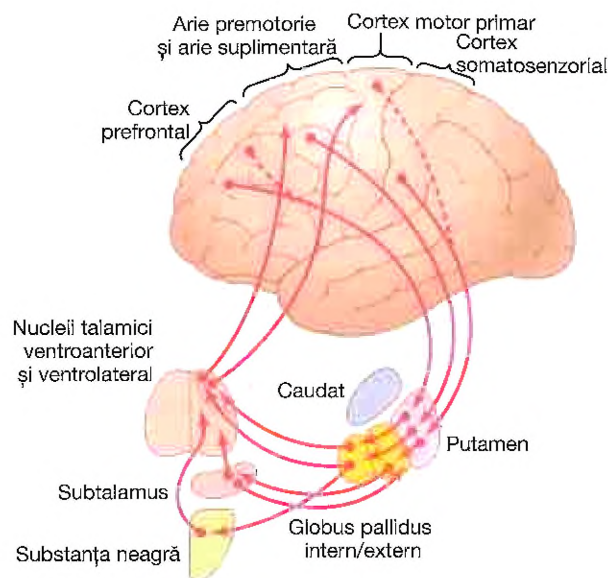


Figura 57-11. Circuitul putamenului prin ganglionii bazali, al cărui rol este executarea subconştientă a tiparelor motorii învăţate.

CIRCUITELE NEURONALE ALE GANGLIONILOR BAZALI

Conexiunile anatomice dintre ganglionii bazali şi celelalte structuri cerebrale cu rol în controlul motor sunt complexe, după cum se observă în **Figura 57-10**. În partea stângă a figurii sunt prezentate cortexul motor, talamusul şi circuitele asociate din trunchiul cerebral şi din cerebel. În partea dreaptă sunt ilustrate circuitele principale ale ganglionilor bazali, observându-se numeroasele interconexiuni dintre diferitele componente ale acestora, precum şi căile aferente şi eferente care unesc ganglionii bazali cu celelalte arii motorii cerebrale.

În secţiunile următoare sunt discutate în special două circuite principale, *circuitul putamenului* şi *circuitul caudat*.

ROLUL GANGLIONILOR BAZALI ÎN EXECUTAREA TIPARELOR ACTIVITĂŢII MOTORII – CIRCUITUL PUTAMENULUI

Ganglionii bazali îşi exercită rolul în controlul *tiparelor complexe ale activităţii motorii* în asociere cu sistemul corticospinal. De exemplu, ganglionii bazali au rol în scrierea

literelor. Atunci când ganglionii bazali sunt sever afectați, sistemul cortical pentru controlul motor nu mai poate genera aceste tipare. Ca urmare, scrisul persoanei în cauză devine neregulat, ca și cum aceasta ar învăța să scrie pentru prima dată.

Alte tipare care depind de funcționalitatea ganglionilor bazali sunt cele implicate în: tăierea hârtiei cu foarfecele, bătutul cuielor cu ciocanul, aruncarea la coș a mingii de baschet, executarea paselor la fotbal, aruncarea balonului la baseball, efectuarea mișcărilor de săpare a pământului, majoritatea aspectelor vocalizării, mișcările controlate ale globilor oculari și orice altă abilitate motorie, majoritatea acestora fiind efectuate în mod inconștient.

Căile neurale ale circuitului putamenului. **Figura 57-11** ilustrează principalele circuite care includ ganglionii bazali și care sunt implicate în executarea tiparelor motorii învățate. Aceste căi au originea în ariile premotorie și motorie suplimentară ale cortexului motor, precum și în ariile somatosenzoriale ale cortexului senzorial. Fibrele acestor căi fac inițial sinapsă în putamen (majoritatea fibrelor ocolesc nucleul caudat), apoi în neuronii regiunii interne a globus pallidus, în nucleii talamici de releu ventroanterior și ventrolateral, și în final revin la cortexul motor primar și la porțiunile din ariile premotorie și motorie suplimentară strâns asociate cu cortexul motor primar. Astfel, *circuitul putamenului primește aferențe în principal de la regiunile cerebrale adiacente cortexului motor primar* și într-o măsură mult mai mică direct de la nivelul acestuia. Ulterior, impulsurile eferente sunt transmise în principal către cortexul motor *primar* sau către arii ale cortexului *premotor* sau motor *suplimentar* care au conexiuni strânse cu cortexul motor primar. Circuitul principal al putamenului funcționează în strânsă asociere cu circuite auxiliare care au traiect de la putamen prin globus pallidus extern, subtalamus și substanța neagră, iar final revin la cortexul motor, prin intermediul talamusului.

Funcționarea anormală a circuitului putamenului: atetoza, hemibalismul și coreea. Cum contribuie circuitul putamenului la executarea tiparelor motorii? Răspunsul la această întrebare nu se cunoaște cu exactitate. Însă, atunci când un segment al circuitului este lezat sau întrerupt, anumite tipare motorii devin anormale. De exemplu, leziunile *globus pallidus* determină *mișcări de contorsionare* spontane, continue, ale unei mâini, ale unui braț, ale gâtului sau ale feței (grimase) - fenomen denumit *atetoză*.

Leziunile *subtalamusului* conduc adeseori la *mișcări bruște, violente* ale unui întreg membru, afecțiune denumită *hemibalism*..

Leziunile mici multiple ale *putamenului* determină producerea unor *fasciculații* ale mâinilor, ale feței și ale altor părți ale corpului, fenomen denumit *coree*.

Leziunile de la nivelul *substanței negre* produc o afecțiune extrem de severă, manifestată prin *rigiditate, akinezie* și *tremor*, cunoscută sub denumirea de *boală Parkinson*, care va fi discutată detaliat ulterior.

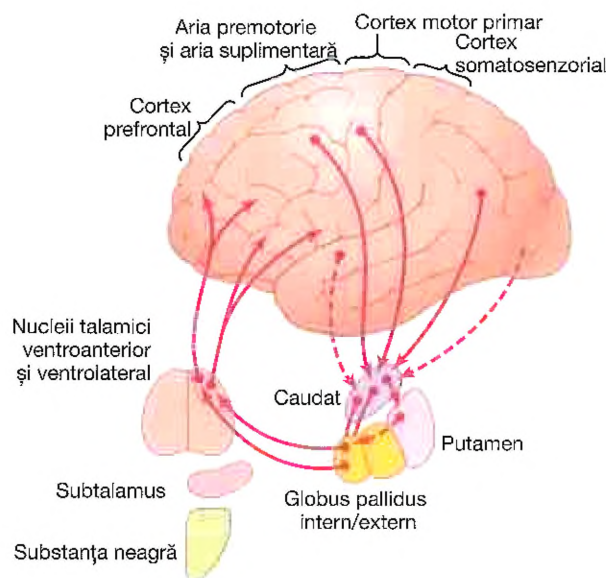


Figura 57-12. Circuitul caudat prin ganglionii bazali, al cărui rol este planificarea tiparelor motorii secvențiale și paralele pentru îndeplinirea unor scopuri specifice stabilite în mod conștient.

ROLUL GANGLIONILOR BAZALI ÎN CONTROLUL COGNITIV AL SUCCESIUNII TIPARELOR MOTORII – CIRCUITUL CAUDAT

Termenul *cognitiv* se referă la procesul de gândire, care utilizează atât aferențele senzoriale spre cortex, cât și informațiile deja stocate în memorie. La om, majoritatea acțiunilor motorii reprezintă consecința gândurilor, iar procesul este denumit *controlul cognitiv al activității motorii*. În cadrul acestui proces, nucleul caudat deține un rol principal.

Conexiunile neurale dintre nucleul caudat și sistemul corticospinal pentru controlul motor, ilustrate în **Figura 57-12**, sunt diferite de cele ale circuitului putamenului. Aceasta se datorează parțial faptului că nucleul caudat (o structură cu forma literei „C"), după cum se observă în **Figura 57-9**, se extinde la nivelul tuturor lobilor cerebrali: anterior în lobii frontali, posterior în lobii parietali și occipitali, iar porțiunea terminală descrie o curbă către anterior, la nivelul lobilor temporali. Mai mult, o mare parte a aferențelor nucleului caudat provin de la *ariile de asociație* ale cortexului cerebral supraiacente nucleului caudat, în principal de la ariile care integrează diferitele tipuri de informații motorii și senzoriale pentru a genera tipare cognitive utilizabile.

Impulsurile provenite de la cortexul cerebral ajung la nivelul nucleului caudat, de unde sunt transmise către componenta internă a globus pallidus, apoi spre nucleii talamici de releu ventroanterior și ventrolateral, iar în final înapoi către ariile prefrontală, premotorie și motorie suplimentară ale cortexului cerebral, astfel încât aproape niciunul dintre impulsurile care revin la cortex nu sunt transmise direct spre cortexul motor primar. În schimb,

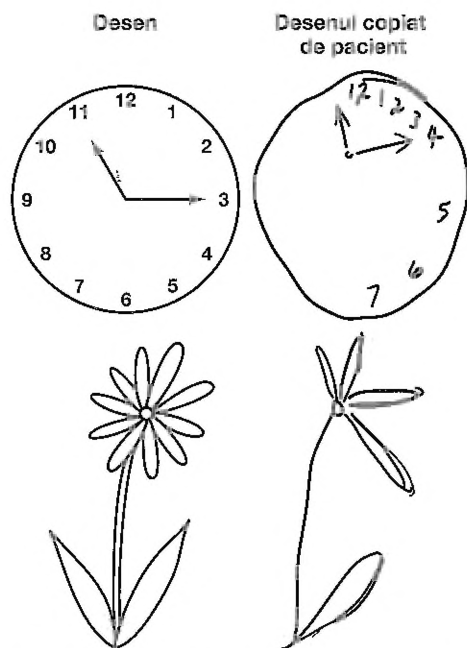


Figura 57-13. Desen realizat de o persoană cu *sindrom de neglijare hemicorporală* cauzat de leziuni grave ale cortexului parietal posterior drept, comparativ cu desenul care trebuia copiat. Se observă că abilitatea de a copia partea stângă a desenului este sever afectată.

aceste impulsuri sunt transmise spre regiunile motorii accesorii din ariile premotorie și motorie suplimentară care nu sunt implicate în generarea contracțiilor musculare individuale, ci în generarea tiparelor motorii secvențiale cu durata de 5 secunde sau mai mare.

Un exemplu în acest sens este cel al unei persoane care la vederea unui leu care se apropie răspunde instantaneu și automat prin (1) îndepărtarea de leu, (2) fugă și (3) încercarea de a se urca într-un copac. În absența funcțiilor cognitive, persoana nu ar deține cunoștințele instinctive - fără a se gândi un interval prea lung de timp - necesare pentru a reacționa rapid și adecvat. Astfel, controlul cognitiv al activității motorii selectează în mod inconștient, în decurs de câteva secunde, tiparele de mișcare care vor fi utilizate pentru a atinge un scop complex, a cărui realizare ar putea dura mai multe secunde.

ROLUL GANGLIONILOR BAZALI ÎN SINCRONIZAREA ȘI ADAPTAREA VITEZEI ȘI RESPECTIV AMPLITUDINII MIȘCĂRILOR

Există două funcții importante ale cortexului, cu rol în controlul motilității; acestea sunt (1) stabilirea vitezei de execuție a mișcării și (2) stabilirea amplitudinii mișcării. De exemplu, un individ poate scrie litera „a" lent sau rapid. De asemenea, poate scrie un „a" mic pe o foaie de hârtie sau un „A" mare pe tablă. Indiferent de alegere, proporțiile literei rămân aproape nemodificate.

În cazul pacienților cu leziuni severe ale ganglionilor bazali, aceste funcții pentru reglarea vitezei și amplitudinii sunt deficitare, iar uneori sunt inexistente. Nici în acest caz ganglionii bazali nu funcționează independent, ci în strânsă

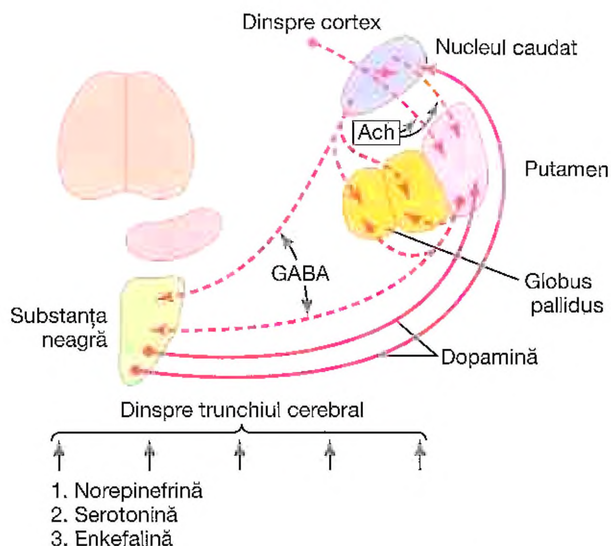


Figura 57-14. Căi neuronale care secretă diferite tipuri de neurotransmițători la nivelul ganglionilor bazali. Ach, acetilcolină; GABA, acid gamma-aminobutiric.

asociere cu cortexul cerebral. O arie corticală deosebit de importantă este cortexul parietal posterior, care constituie aria de integrare a coordonatelor spațiale necesare atât pentru controlul motor al tuturor părților corpului, cât și pentru stabilirea raporturilor dintre corp și mediul înconjurător. Leziunile de la nivelul acestei arii nu determină deficite simple ale percepției senzoriale, precum pierderea sensibilității tactile, cecitate sau surditate. În schimb, leziunile de la nivelul cortexului parietal posterior conduc la incapacitatea de a percepe exact obiectele prin mecanismele senzoriale normale, afecțiune numită *agnozie*. **Figura 57-13** ilustrează modul în care o persoană cu leziune a cortexului parietal posterior drept copiază un desen. În aceste cazuri, capacitatea pacientului de a copia jumătatea stângă a desenului este sever afectată. De asemenea, în timpul îndeplinirii unei sarcini, această persoană va evita utilizarea brațului stâng, a mâinii stângi sau a altor regiuni ale jumătății stângi a corpului, sau chiar să se spele pe jumătatea de corp afectată (*sindrom de neglijare hemicorporală*), nefiind conștientă de existența acestor părți ale propriului corp.

Deoarece circuitul caudat al sistemului ganglionilor bazali funcționează în principal împreună cu ariile de asociație ale cortexului cerebral (precum cortexul parietal posterior), se presupune că stabilirea vitezei și amplitudinii mișcărilor reprezintă funcții ale circuitului caudat în cadrul controlului cognitiv motor. Însă cunoștințele acumulate despre funcțiile ganglionilor bazali sunt atât de reduse, încât multe dintre afirmațiile din ultimele câteva secțiuni reprezintă deducții analitice și nu fapte dovedite.

ROLURILE UNOR NEUROTRANSMIȚĂTORI SPECIFICI DIN GANGLIONII BAZALI

Figura 57-14 ilustrează interacțiunea dintre diverși neurotransmițători specifici eliberați la nivelul ganglionilor bazali; sunt evidențiate (1) circuite nervoase la nivelul cărora

este eliberată *dopamină,* care realizează legătura între substanța neagră și nucleul caudat și putamen, (2) circuite nervoase la nivelul cărora este eliberat *acid gamma-aminobutiric (GABA),* cu traiect de la nucleul caudat și putamen către globus pallidus și substanța neagră, (3) circuite la nivelul cărora este eliberată *acetilcolină,* cu traiect de la cortex către nucleul caudat și putamen și (4) numeroase circuite cu originea în trunchiul cerebral, la nivelul cărora sunt eliberați neurotransmițătorii *norepinefrină, serotonină, enkefalină* și numeroși alți neuromediatori și care au traiect spre ganglionii bazali, precum și spre alte arii cerebrale. Există de asemenea numeroase alte *căi la nivelul cărora se eliberează glutamat* (acestea nu sunt ilustrate în figură), care conduc majoritatea impulsurilor nervoase excitatorii ce contracarează numărul mare de impulsuri inhibitorii transmise prin căile care eliberează neurotransmițătorii inhibitori dopamină, GABA și serotonină. Acești neurotransmițători vor fi discutați pe larg atât în secțiunile următoare, referitoare la leziunile ganglionilor bazali, cât și în capitolele următoare, în relație cu comportamentul, somnul, starea de veghe și funcțiile sistemului nervos autonom.

Pentru moment, trebuie reamintit că acidul gamma-aminobutiric (GABA) este principalul neurotransmițător inhibitor. Deoarece circuitele de feedback, care au traiect de la cortex prin ganglionii bazali și ulterior revin la cortex, conțin neuroni gabaergici, acestea sunt *circuite de feedback negativ,* oferind astfel stabilitate sistemelor pentru controlul motor. Dopamina funcționează asemeni unui neurotransmițător inhibitor la nivelul majorității ariilor cerebrale, astfel încât în anumite condiții reprezintă un factor de stabilitate.

Sindroame clinice cauzate de leziuni ale ganglionilor bazali

Pe lângă *atetoză* și *hemibalism,* menționate anterior în relație cu leziunile globus pallidus și ale subtalamusului, există alte două afecțiuni grave cauzate de leziunile ganglionilor bazali. Acestea sunt *boala Parkinson* și *boala Huntington.*

Boala Parkinson

Boala Parkinson, cunoscută și sub denumirea de *paralizie agitans,* este cauzată de degenerarea neuronilor dopaminergici din substanța neagră (pars compacta), urmată de abolirea secreției de dopamină la nivelul nucleului caudat și al putamenului. Boala se caracterizează prin (1) rigiditate musculară la nivelul multor grupe musculare ale corpului, (2) tremor involuntar al regiunilor afectate, cu o rată fixă de 3-6 cicluri pe secundă, prezent și în repaus, (3) dificultăți mari la inițierea mișcărilor, fenomen denumit *akinezie,* (4) instabilitate posturală cauzată de afectarea reflexelor posturale, cu instabilitate consecutivă și risc de căderi și (5) alte simptome motorii, incluzând disfagie (dificultatea la deglutiție), tulburări de vorbire, tulburări de mers și stare de oboseală.

Cauzele acestor manifestări motorii anormale sunt necunoscute. Dopamina secretată la nivelul nucleului caudat și al putamenului este un neurotransmițător inhibitor; ca urmare, în cazul pacienților cu boală Parkinson, se presupune că distrugerea neuronilor dopaminergici din substanța neagră permite nucleului caudat și putamenului să devină hiperactivi și să transmită continuu impulsuri nervoase excitatorii spre sistemul motor corticospinal. Aceste impulsuri stimulează intens aproape toți mușchii corpului, fapt care conduce la *rigiditate.*

Deoarece abolirea inhibiției determină amplificarea mecanismului de feedback, unele circuite de feedback pot genera cu ușurință *oscilații,* fapt care determină *tremorul* caracteristic bolii Parkinson. Acest tremor este semnificativ diferit de tremorul din bolile cerebeloase, deoarece este permanent prezent în perioada de veghe, fiind un *tremor involuntar,* spre deosebire de tremorul cerebelos, care apare numai când persoana efectuează mișcări intenționate, fiind denumit *tremor intențional.*

Akinezia din boala Parkinson este adeseori mult mai neplăcută pentru pacient decât rigiditatea musculară și tremorul, deoarece în formele severe de boală, pentru a efectua chiar și cele mai simple mișcări, nivelul de concentrare trebuie să fie maxim. Pentru a efectua mișcările dorite, pacientul realizează un efort mintal însoțit de o suferință mintală extenuantă. Mișcările executate sunt de obicei rigide și sacadate, lipsite de fluență. Cauza akineziei este încă necunoscută. S-a constatat însă că secreția dopaminei în sistemul limbic, în special la nivelul *nucleului accumbens,* este adeseori redusă, ca și nivelul acesteia în ganglionii bazali. Se presupune că, în această situație, numărul impulsurilor pentru declanșarea activității motorii se reduce atât de mult încât se produce akinezie.

Tratamentul cu L-dopa. Administrarea medicamentului *L-dopa* la pacienții cu boală Parkinson ameliorează o mare parte dintre simptome, în special rigiditatea și akinezia. Aceasta se explică prin faptul că medicamentul L-dopa este transformat la nivel cerebral în dopamină, care restabilește ulterior echilibrul normal între inhibiție și excitație la nivelul nucleului caudat și al putamenului. Administrarea dopaminei ca atare nu are același efect, deoarece din cauza structurii ei chimice nu poate traversa bariera hematoencefalică, însă L-dopa, care are o structură ușor diferită, pătrunde cu ușurință în creier.

Tratamentul cu L-deprenyl. Un alt medicament utilizat în tratamentul bolii Parkinson este L-deprenyl. Acest medicament inhibă monoamin-oxidaza, enzima responsabilă pentru distrugerea celei mai mari părți a dopaminei eliberate. În consecință, dopamina persistă mai mult timp la nivelul ganglionilor bazali. În plus, din motive necunoscute, tratamentul cu L-deprenyl contribuie la scăderea ratei de distrugere a neuronilor dopaminergici din substanța neagră. Din acest motiv, combinațiile adecvate de L-dopa și L-deprenyl reprezintă de obicei un tratament mult mai eficient în comparație cu administrarea numai a unuia dintre aceste medicamente.

Tratamentul prin transplant de celule fetale dopaminergice. Pentru tratamentul bolii Parkinson a fost utilizat transplantul de celule dopaminergice (prelevate din creierul unui făt avortat) în nucleul caudat și în putamen, metoda având un succes moderat și pe termen scurt. Celulele transplantate nu rămân viabile mai mult de câteva luni. Dacă s-ar putea prelungi viabilitatea acestor celule, probabil că acesta ar deveni tratamentul de elecție în viitor.

Tratamentul prin distrugerea parțială a circuitelor de feedback din ganglionii bazali. Deoarece impulsurile nervoase anormale transmise de la ganglionii bazali la cortexul motor determină majoritatea manifestărilor din boala Parkinson, au fost efectuate numeroase încercări pentru tratarea acestor pacienți prin blocarea pe cale chirurgicală a transmiterii acestor impulsuri. Timp de mai mulți ani au fost practicate intervenții chirurgicale la nivelul nucleilor talamici ventrolateral și ventroanterior, cu scopul întreruperii parțiale a circuitelor de feedback de la ganglionii bazali către cortex; aceste metode au înregistrat grade variabile de succes, iar uneori s-au soldat cu leziuni neurologice grave. La maimuțele cu boală Parkinson au fost practicate leziuni la nivelul subtalamusului, urmate uneori de rezultate surprinzător de bune.

Boala Huntington (coreea Huntington)

Boala Huntington este o afecțiune ereditară cu transmitere autozomal dominantă ale cărei simptome debutează la vârsta de 30-40 de ani. Se caracterizează inițial prin mișcări bruște cauzate de contracția unor mușchi individuali, iar ulterior prin mișcări din ce în ce mai distorsionate ale întregului corp. În plus, la disfuncțiile motorii se asociază și o formă gravă de demență.

Se presupune că mișcările anormale din boala Huntington sunt cauzate de degenerarea majorității corpilor celulari ai neuronilor gabaergici din nucleul caudat și din putamen și ai neuronilor colinergici din numeroase alte arii cerebrale. În mod normal, terminațiile axonale ale neuronilor gabaergici inhibă arii ale globus pallidus și ale substanței negre. Abolirea inhibiției permite creșteri bruște ale activității globus pallidus și substanței negre, care determină apariția mișcărilor distorsionate.

Se pare că demența din boala Huntington nu este cauzată de distrugerea neuronilor gabaergici, ci de degenerarea neuronilor colinergici, în special a celor din ariile cortexului cerebral implicate în procesul de gândire.

Gena anormală care induce apariția bolii Huntington a fost identificată; aceasta conține numeroase copii ale codonului CAG și induce sinteza unei proteine neuronale anormale denumită *huntingtină*, în structura căreia se găsesc multiple reziduuri de *glutamină*; această proteină determină apariția simptomelor bolii Huntington. Descoperirea mecanismului de acțiune al huntingtinei reprezintă scopul principal al cercetărilor actuale din acest domeniu.

INTEGRAREA NUMEROASELOR COMPONENTE ALE ÎNTREGULUI SISTEM DE CONTROL MOTOR

Pentru a rezuma cunoștințele despre controlul motor de ansamblu, sunt trecute în revistă diferitele niveluri de control.

NIVELUL SPINAL

La nivelul neuronilor din măduva spinării pot fi activate tipare motorii locale, care controlează contracția mușchilor din orice segment al corpului - de exemplu, activarea unui reflex de retragere îndepărtează regiunea corespondentă a corpului de un stimul dureros. De asemenea, măduva spinării reprezintă sediul tiparelor complexe ale mișcărilor ritmice, cum sunt mișcările efectuate de membre în timpul mersului, mișcările reciproce efectuate de regiunile opuse ale corpului, sau mișcările membrelor anterioare față de mișcările membrelor posterioare la animalele patrupede.

Toate tiparele de la nivel spinal pot fi activate de către nivelurile superioare ale sistemului de control motor, sau pot fi inhibate atunci când nivelurile superioare preiau controlul.

NIVELUL ROMBENCEFALULUI

În cadrul controlului motor general al corpului, rombencefalul îndeplinește două funcții principale: (1) menținerea tonusului musculaturii axiale, cu rol în ortostatism și (2) modificarea continuă a nivelului tonusului diferitelor grupe musculare, ca răspuns la informațiile provenite de la aparatul vestibular, în scopul menținerii echilibrului.

NIVELUL CORTEXULUI MOTOR

Cortexul motor generează majoritatea impulsurilor motorii activatoare care ajung la măduva spinării. Funcțiile sale includ transmiterea unor comenzi secvențiale și paralele care activează diferite tipare motorii programate în măduva spinării. De asemenea, cortexul poate varia gradul de activare al diferitelor tipare motorii, viteza de execuție a acestora, sau alte caracteristici. La nevoie, sistemul corticospinal poate ocoli tiparele motorii medulare, activând tipare motorii de ordin superior, cu originea la nivelul trunchiului cerebral sau al cortexului cerebral. De obicei, tiparele corticale sunt complexe și pot fi „învățate", în timp ce tiparele spinale sunt induse ereditar, fiind „pre-determinate".

Funcțiile de asociație ale cerebelului. Cerebelul funcționează în asociere cu toate nivelurile de control muscular. Interacțiunea cu măduva spinării este importantă în special pentru amplificarea reflexului de întindere, astfel încât atunci când un mușchi se contractă împotriva unei sarcini prea mari, un semnal reflex prelungit este transmis la nivelul cerebelului și ulterior înapoi către măduva spinării, amplificând puternic rezistența la încărcare a reflexului de întindere medular.

Cerebelul funcționează în asociere cu trunchiul cerebral, contribuind la execuția mișcărilor posturale ale corpului - în special a mișcărilor rapide necesare pentru menținerea echilibrului - astfel încât acestea să fie fluente și continue, fără oscilații anormale.

În asociere cu cortexul cerebral, cerebelul îndeplinește numeroase funcții motorii accesorii, în special pentru generarea forței motrice suplimentare necesare pentru producerea rapidă a contracției musculare la inițierea unei mișcări. Spre finalul fiecărei mișcări, *cerebelul* activează mușchii antagoniști exact la momentul potrivit și cu forța adecvată pentru a opri mișcarea în punctul intenționat. Mai mult, există dovezi fiziologice care arată că toate aspectele

acestui tipar pornit/oprit generat de cerebel pot fi învățate din experiență.

Cerebelul funcționează în asociere cu cortexul cerebral și la un alt nivel al controlului motor: contribuie la programarea în avans a contracțiilor musculare necesare pentru trecerea fluentă de la o mișcare rapidă în curs de efectuare într-o anumită direcție la mișcarea rapidă succesivă cu direcție diferită, toate aceste mișcări fiind executate într-o fracțiune de secundă. Circuitele neurale pentru această funcție au traiect de la cortexul cerebral către zonele laterale mari ale emisferelor cerebeloase, și ulterior înapoi către cortexul cerebral.

Cerebelul intervine în special atunci când mișcările trebuie efectuate rapid. În absența cerebelului, executarea mișcărilor lente și calculate este posibilă, însă este dificil pentru sistemul corticospinal să îndeplinească un anumit obiectiv prin efectuarea de mișcări intenționate rapide și variate, sau să realizeze trecerea fluentă de la o mișcare rapidă la alta.

Funcțiile asociate ale ganglionilor bazali. Ganglionii bazali sunt structuri esențiale pentru controlul motor, acționând în mod total diferit în comparație cu cerebelul. Cele mai importante funcții ale ganglionilor bazali sunt (1) asistarea cortexului în procesul de executare a *tiparelor motorii subconștiente, dar învățate* și (2) asistarea planificării tiparelor motorii multiple, paralele și secvențiale, pe care cortexul le selectează pentru îndeplinirea unui anumit obiectiv.

Tipurile de tipare motorii care necesită prezența ganglionilor bazali cuprind diverse tipare, de exemplu tipare pentru scrierea literelor alfabetului, pentru aruncarea unei mingii, sau pentru dactilografiat. De asemenea, ganglionii bazali au rol în modificarea acestor tipare când este necesar ca literele să aibă dimensiuni mici sau foarte mari - cu alte cuvinte controlează execuția tiparelor motorii la diferite scale de mărime.

La un nivel superior există un alt circuit complex de control, care cuprinde structuri cerebrale și ganglionii bazali; circuitul este inițiat de procesele cognitive cerebrale care stabilesc etapele secvențiale de ansamblu ale acțiunii de răspuns la fiecare situație nouă, de exemplu planificarea răspunsului motor imediat pentru evitarea unei lovituri, sau planificarea răspunsului motor secvențial în cazul unei îmbrățișări afectuoase neașteptate.

CARE SUNT MOTIVAȚIILE ACȚIUNILOR INDIVIDUALE?

Care sunt elementele care determină renunțarea la inactivitate și întreprinderea unor acțiuni? Studiul sistemelor motivaționale cerebrale se află în fază incipientă. La nivel cerebral există o arie veche din punct de vedere filogenetic, localizată inferior, anterior și lateral de talamus - care include hipotalamusul, amigdala, hipocampul, aria septală dispusă anterior de hipotalamus și talamus, precum și arii mai vechi filogenetic ale talamusului și cortexului cerebral - iar toate acestea funcționează împreună pentru a iniția majoritatea activităților motorii și de altă natură. Aceste arii sunt denumite colectiv *sistemul limbic*, care va fi discutat în detaliu în Capitolul 59.

Bibliografie

Bastian AJ: Moving, sensing and learning with cerebellar damage. Curr Opin Neurobiol 21:596, 2011.

Breakefield XO, Blood AJ, Li Y, et al: The pathophysiological basis of dystonias. Nat Rev Neurosci 9:222, 2008.

Chadderton P, Schaefer AT, Williams SR, Margrie TW: Sensory-evoked synaptic integration in cerebellar and cerebral cortical neurons. Nat Rev Neurosci 15:71, 2014.

Corti O, Lesage S, Brice A: What genetics tells us about the causes and mechanisms of Parkinson's disease. Physiol Rev 91:1161, 2011.

De Zeeuw CI, Hoebeek FE, Bosman LW, et al: Spatiotemporal firing patterns in the cerebellum. Nat Rev Neurosci 12:327, 2011.

Eidelberg D, Surmeier DJ: Brain networks in Huntington disease. J Clin Invest 121:484, 2011.

Gao Z, van Beugen BJ, De Zeeuw CI: Distributed synergistic plasticity and cerebellar learning. Nat Rev Neurosci 13:619, 2012.

Gittis AH, Kreitzer AC: Striatal microcircuitry and movement disorders. Trends Neurosci 35:557, 2012.

Heck DH, De Zeeuw CI, Jaeger D, et al: The neuronal code(s) of the cerebellum. J Neurosci 33:17603, 2013.

Irwin DJ, Lee VM, Trojanowski JQ: Parkinson's disease dementia: convergence of α-synuclein, tau and amyloid-β pathologies. Nat Rev Neurosci 14:626, 2013.

Okun MS: Deep-brain stimulation for Parkinson's disease. N Engl J Med 367:1529, 2012.

Patel N, Jankovic J, Hallett M: Sensory aspects of movement disorders. Lancet Neurol 13:100, 2014.

Pugh JR, Raman IM: Nothing can be coincidence: synaptic inhibition and plasticity in the cerebellar nuclei. Trends Neurosci 32:170, 2009.

Ramnani N: The primate cortico-cerebellar system: anatomy and function. Nat Rev Neurosci 7:511, 2006.

Rosas HD, Salat DH, Lee SY, et al: Complexity and heterogeneity: what drives the ever-changing brain in Huntington's disease? Ann N Y Acad Sci 1147:196, 2008.

Shepherd GM: Corticostriatal connectivity and its role in disease. Nat Rev Neurosci 14:278, 2013.

Spruston N: Pyramidal neurons: dendritic structure and synaptic integration. Nat Rev Neurosci 9:206, 2008.

Ullsperger M, Danielmeier C, Jocham G: Neurophysiology of performance monitoring and adaptive behavior. Physiol Rev 94:35, 2014.

Zuccato C, Valenza M, Cattaneo E: Molecular mechanisms and potential therapeutical targets in Huntington's disease. Physiol Rev 90:905, 2010.

Cortexul cerebral, funcțiile intelectuale ale creierului, învățarea și memoria

Reprezintă un paradox faptul că, dintre toate regiunile creierului, despre funcțiile cortexului cerebral cunoaștem cel mai puțin deși acesta este, de departe, cea mai voluminoasă porțiune a sistemului nervos. Cu toate acestea se cunosc efectele pe care le provoacă lezarea sau stimularea specifică a anumitor porțiuni ale cortexului. În prima parte a acestui capitol sunt discutate funcțiile corticale cunoscute, după care sunt prezentate pe scurt teoriile fundamentale ale mecanismelor neuronale implicate în procesele de gândire, memorie, analiză a informației senzoriale etc.

ANATOMIA FUNCȚIONALĂ A CORTEXULUI CEREBRAL

Porțiunea funcțională a cortexului cerebral este reprezentată de un strat subțire de neuroni care acoperă suprafața tuturor circumvoluțiunilor emisferelor cerebrale. Acest strat are grosimea de numai 2-5 milimetri și o suprafață totală de aproximativ un sfert dintr-un metru pătrat. Cortexul cerebral în întregime conține aproximativ 100 de *miliarde* de neuroni.

În **Figura 58-1** este prezentată structura histologică tipică a suprafeței neuronale a cortexului cerebral, cu straturile sale succesive alcătuite din diferite tipuri de neuroni. Majoritatea acestor neuroni sunt de trei tipuri: (1) *granular* (sau *stelat*), (2) *fusiform* și (3) *piramidal*, cel din urmă fiind denumit astfel datorită formei piramidale specifice.

Neuronii *granulari* au în general axoni scurți și, prin urmare, au în principal funcția de neuroni intercalari care transmit impulsul nervos pe distanțe scurte în interiorul cortexului. Unii sunt stimulatori, eliberând mai ales neurotransmițătorul excitator *glutamat*, în timp ce alții sunt inhibitori și secretă cu precădere neurotransmițătorul inhibitor *acid gamma-aminobutiric* (GABA). Ariile senzoriale de la nivelul cortexului precum și ariile de asociație dintre zonele senzoriale și cele motorii conțin o mare concentrație din acest tip de celule granulare, ceea ce sugerează un înalt grad de procesare intracorticală, în cadrul ariilor senzoriale și de asociație, a impulsurilor senzoriale sosite la acest nivel.

De la *celulele piramidale* și *fusiforme* pornesc aproape toate fibrele eferente din cortex. Celulele piramidale, care sunt mai mari și mai numeroase decât cele fusiforme, reprezintă sursa fibrelor nervoase lungi cu diametru mare care au traiect până la nivelul măduvei spinării. Celulele piramidale dau naștere, de asemenea, majorității mănunchiurilor mari de fibre de asociație subcorticale care unesc între ele ariile cerebrale principale.

În partea dreaptă a **Figurii 58-1** este reprezentată organizarea caracteristică a fibrelor nervoase în cadrul diferitelor straturi ale cortexului cerebral. Trebuie observat în special numărul mare de *fibre nervoase orizontale* care au traiect între zone corticale adiacente, precum și *fibrele nervoase verticale* care au traiect bidirecțional între cortex și regiunile cerebrale inferioare, iar unele dintre ele ajung până

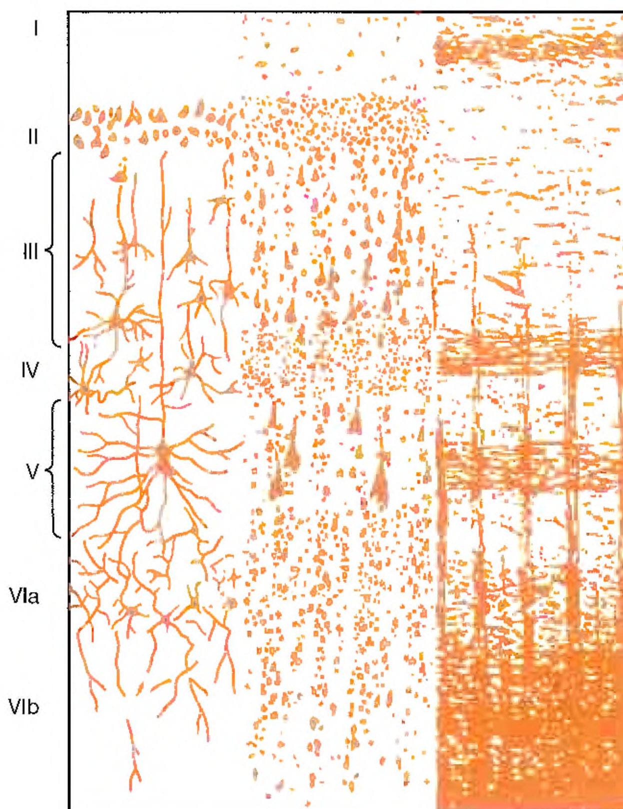


Figura 58-1. Structura cortexului cerebral reprezentată de următoarele straturi: *I*, stratul molecular; *II*, stratul granular extern; *III*, stratul celulelor piramidale; *IV*, stratul granular intern; *V*, stratul celulelor piramidale mari; și *VI*, stratul celulelor fusiforme sau polimorfe. *(Modificat după Ranson SW, Clark SL: Anatomy of the Nervous System. Philadelphia: WB Saunders, 1959.)*

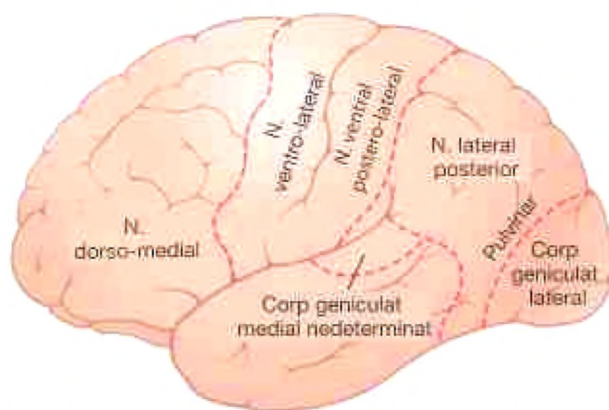


Figura 58-2. Ariile cortexului cerebral care se conectează cu porțiuni specifice ale talamusului.

la măduva spinării sau în arii corticale aflate la distanță, prin intermediul căilor de asociație lungi.

Funcțiile straturilor specifice ale cortexului cerebral sunt discutate în Capitolele 48 și 52. Recapitulând, să ne amintim că majoritatea impulsurilor senzoriale aferente specifice, provenite de la nivelul corpului, se termină în stratul cortical IV. Majoritatea impulsurilor eferente părăsesc cortexul prin intermediul neuronilor localizați în straturile V și VI; fibrele foarte groase care ajung la trunchiul cerebral și măduva spinării își au originea, de obicei, în stratul V; iar numărul foarte mare de fibre cu traiect către talamus au originea în stratul VI. Straturile I, II și III îndeplinesc majoritatea funcțiilor de asociație intracorticale, numărul neuronilor fiind deosebit de mare în straturile II și III, aceștia realizând conexiunile orizontale scurte cu ariile corticale adiacente.

RELAȚIILE ANATOMICE ȘI FUNCȚIONALE ALE CORTEXULUI CEREBRAL CU TALAMUSUL ȘI ALȚI CENTRI INFERIORI

Toate ariile cortexului cerebral prezintă multiple conexiuni, eferente și aferente, cu structurile mai profunde ale creierului. Este important să subliniem relația dintre cortexul cerebral și talamus. Dacă ambele structuri sunt lezate, pierderea funcției cerebrale este mult mai mare decât dacă ar fi afectat doar cortexul, deoarece pentru aproape întreaga activitate corticală este necesară stimularea talamică a cortexului.

În **Figura 58-2** sunt prezentate ariile corticale care sunt conectate cu regiuni specifice ale talamusului. Aceste conexiuni acționează *bidirecțional*, inițial de la talamus către cortex, după care de la cortex înapoi către aceeași arie a talamusului. Mai mult, dacă sunt secționate conexiunile talamice, se pierd aproape în totalitate funcțiile ariei corticale corespunzătoare. Astfel, cortexul operează în strânsă colaborare cu talamusul, putându-se considera că împreună formează o unitate anatomică și funcțională; din acest motiv, talamusul și cortexul sunt denumite împreună *sistemul talamo-cortical.* Aproape toate căile aferente ale cortexului care conduc impulsuri de la receptorii senzoriali și de la organele de simț au traiect prin talamus, cea mai importantă excepție fiind reprezentată de unele căi senzoriale olfactive.

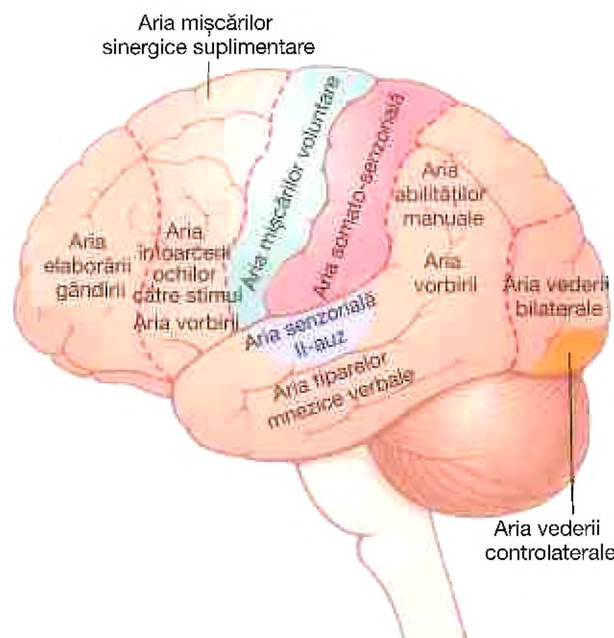


Figura 58-3. Ariile funcționale ale cortexului cerebral uman, determinate prin stimularea electrică a cortexului pe parcursul intervențiilor neuro-chirurgicale și prin examinarea neurologică a pacienților cu leziuni ale anumitor regiuni corticale. *(Modificat după Penfield W. Rasmussen T: The Cerebral Cortex of Man: A Clinical Study of Localization of Function. New York: Hafner, 1968.)*

FUNCȚIILE ARIILOR CORTICALE SPECIFICE

Studiile efectuate la subiecți umani au arătat că diferitele arii corticale cerebrale prezintă funcții distincte. **Figura 58-3** reprezintă o hartă a unora din aceste funcții, determinate prin stimularea electrică a cortexului la pacienți în stare de veghe sau pe parcursul examinării neurologice a pacienților la care s-au îndepărtat unele porțiuni din cortex. Pacienții care au fost supuși stimulării electrice au relatat gândurile evocate de stimulare și, uneori, au prezentat diferite tipuri de mișcare. Ocazional aceștia au emis spontan un sunet sau chiar un cuvânt ori au manifestat o altă dovadă a stimulării.

Corelarea unor mari cantități de informații provenite din diverse surse a condus la realizarea unei reprezentări mai generale, ilustrată în **Figura 58-4.** Aceasta ne oferă imaginea ariilor premotorii principale, primare și secundare și a celor motorii suplimentare ale cortexului precum și a ariilor senzoriale principale, primare și secundare pentru sensibilitatea somatică, vedere și auz, toate acestea fiind discutate în capitolele anterioare. Ariile motorii primare au conexiuni directe cu anumiți mușchi, determinând mișcări limitate la o anumită grupă musculară. Ariile senzoriale primare detectează senzații specifice - vizuale, auditive sau somatice - transmise direct de la organele senzoriale periferice către creier.

Ariile secundare au semnificație doar în contextul impulsurilor din ariile primare. De exemplu, ariile suplimentare și premotorii funcționează în asociere cu cortexul motor primar și cu ganglionii bazali pentru a asigura

"tipare" de activitate motorie. În ceea ce privește aspectul senzorial, la nivelul ariilor senzoriale secundare, localizate la câțiva centimetri de ariile primare, începe analiza semnificației semnalelor senzoriale specifice cum ar fi: (1) interpretarea formei sau a texturii unui obiect ținut în mână; (2) interpretarea culorii, a intensității luminii, a direcției liniilor și unghiurilor precum și alte aspecte legate de vedere; și (3) interpretarea semnificației tonurilor sonore și a secvenței tonurilor din cadrul semnalelor auditive.

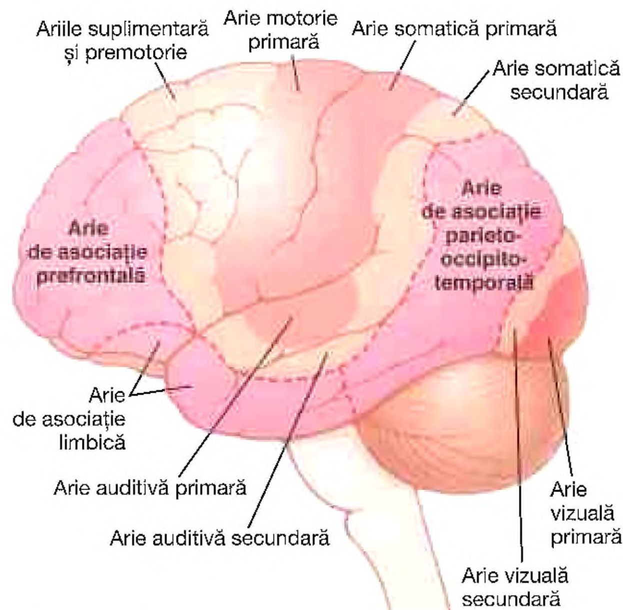


Figura 58-4. Localizarea ariilor de asociație principale ale cortexului cerebral precum și a ariilor motorii și senzoriale, primare și secundare.

ARIILE DE ASOCIAȚIE

În **Figura 58-4** sunt prezentate și unele arii extinse ale cortexului cerebral care nu se încadrează strict în categoriile de arie motorie sau senzorială primară sau secundară. Aceste zone sunt denumite *arii de asociație* deoarece recepționează și analizează simultan impulsuri provenite de la multiple regiuni corticale, atât motorii cât și senzoriale, precum și de la structuri subcorticale. Cu toate acestea, chiar și ariile de asociație sunt specializate. Ariile de asociație cele mai importante sunt: (1) *aria de asociație parieto-occipito-temporală,* (2) *aria de asociație prefrontală* și (3) *aria de asociație limbică.*

Aria de asociație parieto-occipito-temporală

Aria de asociație parieto-occipito-temporală este localizată la nivelul cortexului parietal și occipital, fiind delimitată anterior de cortexul somato-senzorial, posterior de cortexul vizual și lateral de cortexul auditiv. Așa cum este de așteptat, această arie asigură în mare măsură interpretarea semnificației impulsurilor provenite de la toate ariile senzoriale din jur. Aria de asociație parieto-occipito-temporală are la rândul ei propriile subdiviziuni funcționale indicate în **Figura 58-5.**

Analiza coordonatelor spațiale ale corpului. Aria care se extinde de la nivelul cortexului parietal posterior și se continuă către cortexul occipital superior asigură analiza continuă a coordonatelor spațiale ale tuturor părților corpului precum și ale zonelor din jur. Această arie primește simultan informații senzoriale vizuale de la cortexul occipital posterior și informații somato-senzoriale de la cortexul parietal anterior. Din toate aceste informații aria de asociație

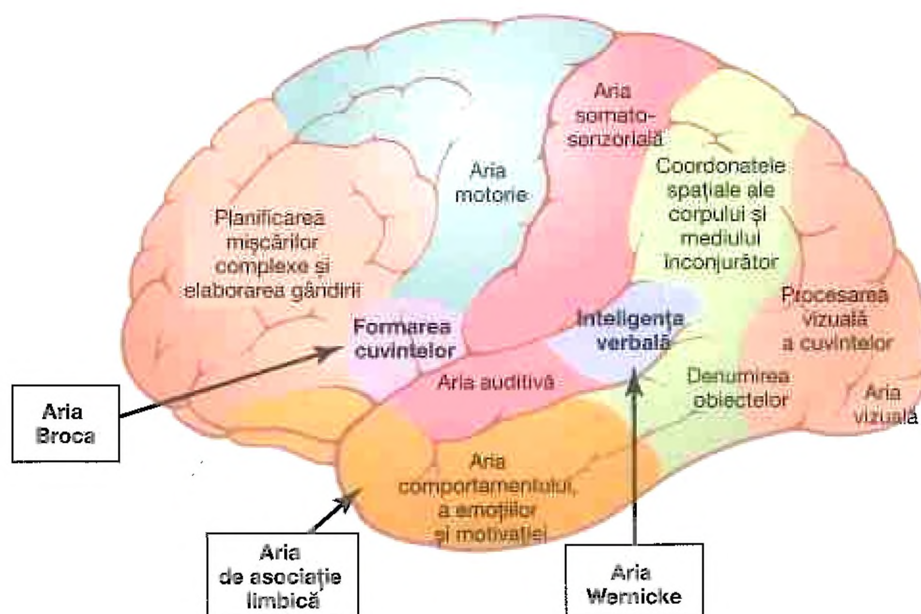


Figura 58-5. Harta ariilor funcționale specifice din cortexul cerebral, cu evidențierea ariilor Wernicke și Broca, responsabile pentru înțelegerea limbajului și producerea vorbirii și care, la 95% din populație, sunt localizate în emisfera stângă.

calculează coordonatele vizuale și auditive ale spațiului înconjurător precum și coordonatele părților corpului.

Aria Wernicke are un rol important în înțelegerea limbajului. Aria principală specializată în înțelegerea limbajului, denumită *aria Wernicke,* este localizată posterior de *cortexul auditiv primar, în partea posterioară a girusului superior din lobul temporal.* Se va discuta despre această arie mai pe larg ulterior; este regiunea cea mai importantă din creier în ceea ce privește funcția intelectuală superioară, întrucât cea mai mare parte a acestor funcții intelectuale au la bază limbajul.

Aria girusului angular este necesară în prelucrarea primară a limbajului vizual (cititul). Posterior de aria înțelegerii limbajului, locaizată în regiunea anterolaterală a lobului occipital, se află o arie de asociație vizuală care proiectează în aria Wernicke (aria înțelegerii limbajului) informațiile vizuale conținute de cuvintele citite. Această așa-numită *arie a girusului angular* este importantă pentru a face inteligibile cuvintele percepute vizual. În absența ei individul poate înțelege limbajul perceput pe cale auditivă, dar nu și cel perceput pe cale vizuală (prin citit).

Aria pentru denumirea obiectelor. *În porțiunile cele mai laterale ale lobului occipital anterior și ale lobului temporal posterior se află o arie cu rol în denumirea obiectelor.* Denumirea obiectelor este învățată în special prin intermediul auzului, în timp ce informațiile despre natura lor fizică sunt învățate mai ales prin intermediul văzului. La rândul lor, numele obiectelor sunt esențiale atât pentru înțelegerea limbajului auditiv cât și a celui vizual (*ambele funcții sunt îndeplinite de aria Wernicke,* localizată imediat superior de regiunea "denumirii" auditive și anterior de aria pentru procesarea cuvintelor percepute vizual).

Aria de asociație prefrontală

Așa cum s-a discutat în Capitolul 57, aria de asociație prefrontală funcționează în strânsă asociere cu cortexul motor pentru a planifica tiparele complexe și secvențele mișcărilor. Pentru a îndeplini această funcție, această arie primește aferențe printr-un fascicul subcortical important de fibre nervoase subcorticale care realizează legătura dintre aria de asociație parieto-occipito-frontală și cea prefrontală. Prin acest fascicul de fibre, cortexul prefrontal primește o cantitate mare de informații senzoriale deja analizate, în special informații privind coordonatele spațiale ale corpului, care sunt necesare pentru a planifica mișcările concrete. O mare parte a eferențelor ariei prefrontale către sistemul de control motor are traiect prin porțiunea caudată a circuitului de feedback ganglioni bazali-talamus pentru planificarea mișcării, care asigură o mare parte din componentele secvențiale și paralele ale actelor motorii.

Aria de asociație prefrontală este de asemenea *esențială pentru desfășurarea proceselor "gândirii".* Această caracteristică rezultă probabil parțial din aceleași proprietăți ale cortexului prefrontal care îi permit să planifice activitățile motorii. Se pare că are capacitatea de a prelucra informațiile non-motorii și motorii provenite de la diverse arii cerebrale, rezultând astfel diferite tipuri de procese mentale atât non-motorii cât și motorii. Ca urmare, aria de asociație este descrisă frecvent, într-un mod simplificat, ca fiind importantă pentru *elaborarea gândurilor* și se presupune că ar stoca pe termen scurt "memoria de lucru" necesară pentru a integra noile informații pe măsură ce intră în creier.

Aria lui Broca asigură circuitul neuronal implicat în formularea cuvintelor. *Aria lui Broca,* prezentată în **Figura 58-5**, este localizată parțial în cortexul prefrontal postero-lateral și parțial în aria premotorie. În această regiune sunt inițiate și executate planificarea și tiparele motorii de exprimare a cuvintelor individuale precum și a unor propoziții scurte. Această arie funcționează în strânsă asociere cu aria Wernicke de înțelegere a limbajului, localizată în cortexul de asociație temporal, despre care se va discuta mai pe larg ulterior în acest capitol.

O constatare deosebit de interesantă este următoarea: dacă o persoană a învățat o limbă apoi deprinde una nouă, zona din creier în care este stocată noua limbă a șters o mică parte din cea în care era memorată prima. Dacă ambele limbi sunt învățate simultan, ele vor fi stocate împreună în aceeași arie cerebrală.

Aria de asociație limbică

În **Figurile 58-4** și **58-5** este prezentată încă o arie de asociație denumită *aria de asociație limbică.* Aceasta este localizată la polul anterior al lobului temporal, în porțiunea ventrală a lobului frontal și la nivelul girusului cingulat, fiind situată profund în fisura longitudială de pe fața medială a fiecărei emisfere cerebrale. Se ocupă în principal de *comportament, emoții și motivație.* Se va discuta în Capitolul 59 despre faptul că zona corticală limbică face parte dintr-un sistem mult mai extins, *sistemul limbic,* care cuprinde un ansamblu complex de structuri nervoase aparținând regiunilor medio-bazale ale creierului. Sistemul limbic asigură cea mai mare parte a stimulilor emoționali care activează alte zone ale creierului și, în același timp, stimulii motivaționali pentru procesul de învățare.

Aria pentru recunoașterea fețelor

Un tip interesant de anomalie cerebrală, numită *prosopagnozie,* constă în incapacitatea de a recunoaște fețele. Această afecțiune apare la indivizii care prezintă leziuni extinse ale regiunilor mediale profunde din ambii lobi occipitali și ale suprafețelor ventro-mediale ale lobilor temporali, așa cum apare în **figura 58-6**. Distrugerea acestor arii specializate în recunoașterea facială afectează doar în mică măsură alte funcții cerebrale.

Ne putem întreba de ce a fost alocată o zonă atât de mare a cortexului cerebral pentru o sarcină atât de simplă cum este recunoașterea fețelor. Totuși, având în vedere că majoritatea sarcinilor zilnice implică interacțiunea cu alte persoane, putem înțelege importanța acestei funcții intelectuale.

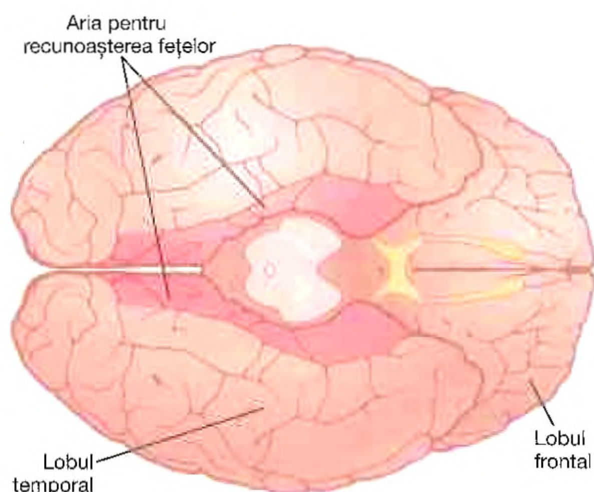


Figura 58-6. Ariile pentru recunoașterea fețelor, localizate în partea inferioară a creierului, în partea medială a lobilor occipital și temporal. *(Modificat după Geschwind N: Specializations of the human brain. Sci Am 241:180, 1979.)*

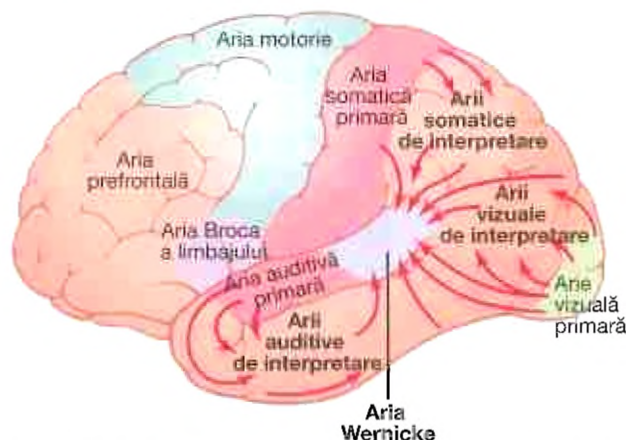


Figura 58-7. Organizarea ariilor de asociație somatică, auditivă și vizuală într-un mecanism general de interpretare a experienței senzoriale. Toate acestea alimentează și *aria Wernicke*, localizată în porțiunea postero-superioară a lobului temporal. De notat și aria prefrontală și *aria Broca* a limbajului, localizate în lobul frontal.

Porțiunea occipitală a acestei arii specializate în recunoașterea facială se continuă cu cortexul vizual, iar porțiunea temporală este strâns asociată cu sistemul limbic care este responsabil de producerea emoțiilor, activarea creierului și controlul comportamentului ca răspuns la mediu, așa cum se va vedea în Capitolul 59.

FUNCȚIA DE ÎNȚELEGERE ȘI INTERPRETARE A LOBULUI TEMPORAL POSTERO-SUPERIOR - "ARIA LUI WERNICKE" (ARIA DE INTERPRETARE GENERALĂ)

Ariile de asociație somatică, vizuală și auditivă vin în contact la nivelul porțiunii posterioare a lobului temporal superior, așa cum se vede în **Figura 58-7,** unde se intersectează lobii temporal, parietal și occipital. Această zonă de confluență a diferitelor arii de interpretare senzorială este deosebit de dezvoltată în emisfera cerebrală *dominantă* – reprezentată de *emisfera stângă* la majoritatea indivizilor dreptaci – iar dintre toate regiunile cerebrale joacă cel mai important rol în nivelurile superioare de înțelegere, această funcție fiind generic denumită *inteligență*. Din acest motiv, regiunea a primit mai multe denumiri, sugestive pentru o arie de importanță aproape globală: *aria de interpretare generală, aria gnostică, aria cunoașterii, aria de asociație terțiară*, etc. Este cunoscută cel mai frecvent sub denumirea de *arie Wernicke*, în memoria neurologului care i-a descris pentru prima dată semnificația specială în procesele intelectuale.

După o leziune severă la nivelul ariei Wernicke, persoana poate auzi perfect și poate chiar recunoaște diferite cuvinte, dar nu mai este capabilă să le aranjeze într-un mod de gândire coerent. Din același motiv poate fi în continuare în stare să citească de pe o foaie tipărită cuvinte, dar nu va reuși să recunoască ideea transmisă.

Stimularea electrică a ariei Wernicke la o persoană conștientă generează uneori idei deosebit de complexe, în special atunci când electrodul este plasat destul de profund în creier pentru a se apropia de ariile de conexiune corespunzătoare din talamus. Tipurile de gânduri care pot fi trăite de individ cuprind scene vizuale complicate pe care și le amintește din copilărie, halucinații auditive cum ar fi o piesă muzicală anume, sau chiar un discurs ținut de o anumită persoană. Din acest motiv se crede că activarea ariei Wernicke poate aduce la suprafață scheme mnezice complicate care implică mai multe modalități senzoriale simultan, deși se crede că majoritatea amintirilor individuale sunt stocate în altă parte. Această concluzie este în acord cu importanța ariei Wernicke în interpretarea semnificației complexe a diferitelor tipare de experiențe senzoriale.

Girusul angular – interpretarea informației vizuale. *Girusul angular* este zona situată cea mai declivă a lobului parietal posterior, localizată imediat posterior de aria Wernicke, iar posterior vine în contact cu aria vizuală a lobului occipital. Dacă această regiune este distrusă, cu menținerea intactă a arie Wernicke din lobul temporal, persoana afectată poate interpreta în mod obișnuit experiențele auditive, dar fluxul de informații vizuale de la cortexul vizual către aria Wernicke este în mare parte întrerupt. Astfel, persoana este capabilă să vadă cuvintele și știe că sunt cuvinte, dar nu este capabilă să le interpreteze sensul. Această tulburare este numită *alexie* sau *cecitate verbală*.

Subliniem din nou importanța globală a ariei Wernicke în cadrul funcțiilor intelectuale. Distrugerea acestei arii la un adult conduce de obicei la demență aproape completă care persistă pe tot parcursul vieții.

Conceptul de emisferă dominantă

Funcțiile de interpretare generală ale ariei Wernicke și ale girusului angular, precum și funcțiile ariilor de control al vorbirii și de control motor sunt de obicei mult mai bine

dezvoltate la nivelul unei emisfere cerebrale comparativ cu cealaltă. Din acest motiv emisfera mai dezvoltată este denumită *emisferă dominantă*. La aproximativ 95% dintre persoane această emisferă este cea stângă.

Încă de la naștere, aria din cortex care va deveni aria Wernicke este cu 50% mai dezvoltată în emisfera stângă decât în cea dreaptă la peste jumătate din nou-născuți. De aceea este de înțeles de ce porțiunea stângă a creierului va deveni dominantă față de cea dreaptă. Însă, dacă dintr-un anumit motiv această arie stângă este lezată sau îndepărtată în copilăria foarte timpurie, emisfera dreaptă va dezvolta de regulă caracteristici dominante.

În continuare este prezentată o teorie care explică dominanța unei emisfere asupra celeilalte. Se pare că atenția "minții" este îndreptată la un moment dat către un singur gând principal. Deoarece la naștere porțiunea posterioară a lobului temporal stâng este de obicei ușor mai mare decât porțiunea omoloagă a lobului temporal drept, partea stângă începe să fie utilizată mai mult decât cea dreaptă. Ca urmare, datorită tendinței de a direcționa atenția către regiunea cea mai bine dezvoltată, viteza de învățare în emisfera cerebrală care a avut de la început un avantaj crește rapid, în timp ce în emisfera opusă, mai puțin utilizată, procesul de învățare rămâne mai puțin dezvoltat. Din acest motiv partea stângă devine în mod normal dominantă față de cea dreaptă.

La aproximativ 95% din indivizi, lobul temporal și girusul angular stâng devin dominante, în timp ce la restul de 5% fie ambele părți se dezvoltă simultan și au funcție duală fie, mai rar, doar partea dreaptă devine foarte dezvoltată, cu dominanță absolută.

Așa cum se va discuta mai târziu în acest capitol, aria premotorie a vorbirii (aria Broca), localizată lateral în lobul frontal intermediar, este de asemenea aproape întotdeauna dominantă în emisfera cerebrală stângă. Această arie implicată în vorbire este responsabilă pentru emiterea cuvintelor prin stimularea simultană a mușchilor laringelui, respiratori și ai cavității bucale.

Ariile motorii de control al mâinilor sunt de asemenea dominante în emisfera cerebrală stângă la aproximativ 9 din 10 persoane, motiv pentru care majoritatea indivizilor sunt dreptaci (utilizează cu predilecție mâna dreaptă).

Deși ariile de interpretare din lobul temporal și girusul angular, precum și majoritatea ariilor motorii sunt de obicei mult mai dezvoltate în emisfera stângă, acest arii primesc informații senzoriale de la ambele emisfere și sunt de asemenea capabile să controleze activitatea motorie a ambelor emisfere. În acest scop ele utilizează în principal fibrele nervoase din *corpul calos* pentru comunicarea între cele două emisfere. Această organizare unitară, încrucișată, previne interferența dintre cele două emisfere ale creierului; o astfel de interferență ar provoca o dezorganizare atât în gândire cât și în ceea ce privește răspunsurile motorii.

Rolul limbajului în funcționarea ariei lui Wernicke și în funcțiile intelectuale

O mare parte a experienței senzoriale este transformată în echivalentul său lingvistic înainte de a fi stocată în ariile mnezice ale creierului sau de a fi prelucrată pentru alte obiective intelectuale. De exemplu, atunci când citim o carte nu memorăm imaginea vizuală a cuvintelor tipărite, ci doar cuvintele ca atare sau înțelesul acestora, de multe ori sub formă de discurs.

Aria senzorială din emisfera dominantă cu rol în interpretarea limbajului este aria Wernicke, aceasta prezentând legături strânse cu ariile auditive primară și secundară din lobul temporal. Această relație apropiată se formează probabil ca urmare a faptului că primul contact cu limbajul se face prin intermediul auzului. Ulterior pe parcursul vieții, când se dezvoltă percepția vizuală a limbajului prin citit, informația vizuală transmisă de cuvintele scrise va fi probabil direcționată prin girusul angular, care este o arie de asociație vizuală, către aria de interpretare a limbajului Wernicke, deja dezvoltată, din lobul temporal dominant.

FUNCȚIILE CORTEXULUI PARIETO-OCCIPITO-TEMPORAL DIN EMISFERA NON-DOMINANTĂ

Atunci când aria Wernicke din emisfera dominantă a unei persoane adulte este distrusă aceasta va pierde aproape toate funcțiile intelectuale asociate cu limbajul sau cu simbolismul verbal cum ar fi capacitatea de a citi, de a efectua operații aritmetice și chiar abilitatea de a gândi logic. Rămân însă intacte multe alte tipuri de abilități de interpretare, o parte din ele utilizând regiunile lobului temporal și ale girusului angular din emisfera opusă.

Studiile psihologice efectuate la pacienți cu leziuni ale emisferei non-dominante au sugerat că această emisferă ar putea fi deosebit de importantă în înțelegerea și interpretarea muzicii, a stimulilor vizuali non-verbali (în special tipare vizuale), a relațiilor spațiale dintre individ și mediu, a semnificației "limbajului corporal" precum și intonațiile vocii altor persoane și, probabil, a multor stimuli somatici legați de utilizarea membrelor și mâinilor. Astfel, chiar dacă vorbim despre emisfera "dominantă", această dominanță se referă în primul rând la funcțiile intelectuale bazate pe limbaj; așa-numita emisferă non-dominantă este de fapt dominantă pentru alte tipuri de inteligență.

FUNCȚIILE INTELECTUALE SUPERIOARE ALE ARIILOR DE ASOCIAȚIE PREFRONTALE

De mulți ani se vorbește despre faptul că sediul "intelectului superior" la om este cortexul prefrontal, mai ales pentru că principala diferență dintre creierul primatelor și cel al omului constă în marea dezvoltare la om a ariilor prefrontale. Până acum, eforturile de a dovedi că această regiune este mai importantă în funcționarea intelectuală superioară comparativ cu altele au fost lipsite de succes. Astfel, distrugerea ariei înțelegerii limbajului din lobul temporal postero-superior (aria Wernicke) și a regiunii girusului angular adiacent din emisfera dominantă provoacă disfuncții intelectuale mult mai severe decât distrugerea ariilor

prefrontale. Ariile prefrontale au însă funcții intelectuale proprii mai puțin definite, dar nu mai puțin importante. Aceste funcții pot fi explicate cel mai bine prin descrierea tabloului clinic prezent la pacienți cu leziuni ale ariilor prefrontale, așa cum vom vedea în continuare.

Cu câteva decenii în urmă, înainte de introducerea medicamentelor moderne care tratează tulburările psihiatrice, s-a descoperit că unii pacienți pot prezenta o ameliorare semnificativă a simptomelor depresiei severe psihotice prin secționarea conexiunilor neuronale dintre ariile prefrontale cerebrale și restul creierului printr-o procedură numită *lobotomie prefrontală*. Această procedură a fost realizată prin inserția unui bisturiu bont cu lamă subțire printr-o mică incizie practicată lateral de fiecare parte a regiunii frontale a craniului, urmată de secționarea substanței cerebrale la marginea posterioară a lobilor prefrontali, de sus în jos. Studiile ulterioare la acești pacienți au pus în evidență următoarele modificări mentale:

1. Pacienții și-au pierdut capacitatea de a rezolva probleme complexe.
2. Au devenit incapabili să asocieze sarcini secvențiale pentru a atinge obiective complexe.
3. Au devenit incapabili să învețe să execute sarcini paralele în același timp.
4. Nivelul de agresivitate a scăzut, uneori marcat, dar deseori și-au pierdut ambiția.
5. Răspunsurile la contextul social au fost deseori inadecvate ocaziei, de exemplu cu pierderea simțului moral, manifestând o rezervă scăzută față de activitatea sexuală și excreție.
6. Pacienții au continuat să vorbească și să înțeleagă limbajul, dar au devenit incapabili să ducă la capăt un șir de idei, iar dispoziția se schimba rapid, de la amabilitate la enervare, apoi la veselie și în final la furie necontrolată.
7. Pacienții puteau executa în continuare majoritatea funcțiilor motorii elementare pe care le-au efectuat de-a lungul vieții, dar în majoritatea cazurilor fără un scop final.

Aceste informații sunt utile în înțelegerea funcțiilor ariilor de asociație prefrontale.

Scăderea agresivității și răspunsuri inadecvate la contextul social. Acestea rezultă probabil în urma distrugerii porțiunilor ventrale ale lobilor frontali, de pe fața inferioară a creierului. Așa cum s-a explicat mai devreme, și este arătat în **Figurile 58-4** și **58-5,** această arie face parte din cortexul de asociație limbic și nu din cel prefrontal. Această arie limbică este implicată în controlul comportamentului care va fi discutat în detaliu în Capitolul 59.

Incapacitatea de a urmări un obiectiv sau de a finaliza un șir de idei. A fost menționat mai devreme în acest capitol că ariile de asociație prefrontale au capacitatea de a accesa informația provenită de la orice regiune a creierului și de a o utiliza în scopul dobândirii unor noi scheme de gândire pentru a atinge obiectivele propuse.

Chiar dacă persoanele cărora le lipsește cortexul prefrontal pot gândi în continuare, acestea prezintă o capacitate redusă de a-și organiza ideile în fraze logice mai mult de câteva secunde sau cel mult minute. Astfel, indivizii cu leziuni ale cortexului prefrontal sunt *distrași cu ușurință de la tema principală de gândire*, în timp ce persoanele cu cortex prefrontal funcțional se pot auto-coordona pentru a finaliza ceea ce și-au propus, indiferent de stimulii care îi distrag.

Elaborarea ideilor, a predicțiilor și îndeplinirea funcțiilor intelectuale superioare de către ariile prefrontale – conceptul de "memorie de lucru". O altă funcție care a fost atribuită ariilor prefrontale constă în *elaborarea ideilor*, ceea ce înseamnă, pe scurt, o creștere a profunzimii și caracterului abstract ale diferitelor idei adunate laolaltă din multiple surse de informație. La animalele din specii inferioare, la care s-a efectuat lobectomie prefrontală și cărora li s-au prezentat informații senzoriale elementare succesive, testele psihologice au pus în evidență incapacitatea de a menține aceste informații chiar și în memoria temporară, probabil deoarece sunt distrase atât de ușor încât nu pot păstra ideile suficient de mult timp pentru a avea loc stocarea lor în memorie.

Această proprietate a ariilor prefrontale de a reține mai multe informații elementare sosite simultan și de a le re-accesa instantaneu atunci când este necesar pentru continuarea ideilor este numită "memorie de lucru" și explică multe din funcțiile creierului asociate cu inteligența superioară. Astfel, studiile au demonstrat că ariile prefrontale sunt împărțite în segmente separate pentru depozitarea diferitelor tipuri de memorie temporară, de exemplu o arie se ocupă cu stocarea dimensiunilor și formei unui obiect sau a unei părți a corpului, iar alta cu reținerea mișcărilor.

Prin combinarea tuturor acestor informații elementare temporare din memoria de lucru, ființa umană dobândește următoarele abilități: (1) de a face predicții; (2) de a face planuri de viitor; (3) de a întârzia realizarea unei acțiuni ca răspuns la impulsuri senzoriale, pentru a putea cântări informația înainte de a lua cea mai bună decizie privind cursul acțiunii; (4) de a lua în calcul consecințele unor acțiuni motorii înainte de a le realiza; (5) de a rezolva probleme matematice, legale sau filozofice complicate; (6) de a corela toate informațiile dobândite pentru a stabili diagnosticul unei afecțiuni rare; și (7) de a desfășura activități în conformitate cu normele morale.

Rolul creierului în comunicare – percepția și formularea limbajului

Una din cele mai importante diferențe dintre om și alte animale constă în ușurința cu care oamenii pot comunica între ei. Mai mult, grație testelor neurologice care permit evaluarea simplă a capacității unei persoane de a comunica cu ceilalți, se cunosc mai multe informații despre sistemele motorii și senzoriale implicate în comunicare decât despre

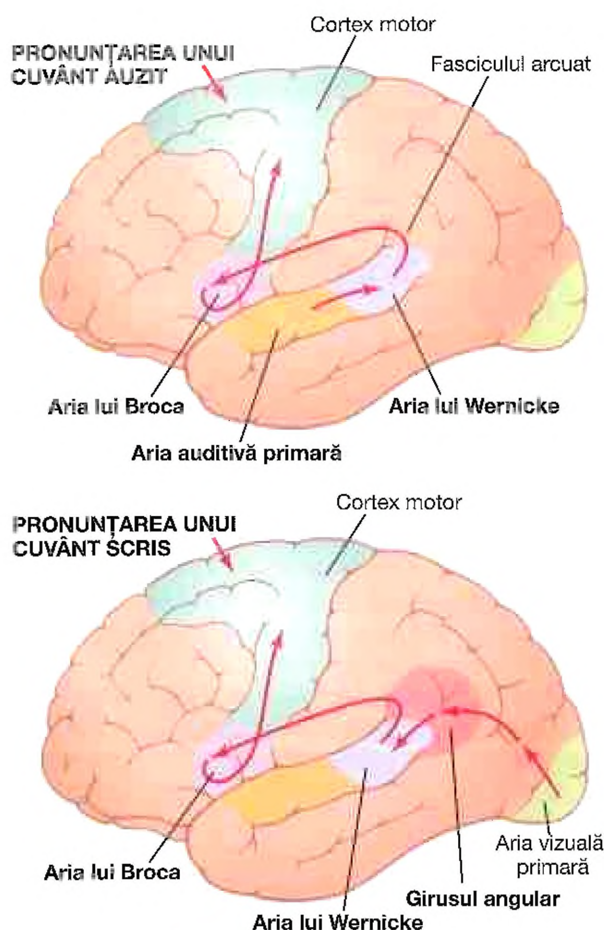


Figura 58-8. Căile cerebrale pentru percepția unui cuvânt auzit și repetarea aceluiași cuvânt (*imaginea de sus*) și pentru percepția unui cuvânt scris și reproducerea aceluiași cuvânt (*imaginea de jos*). *(Modificat după Geschwind N: Specializations of the human brain. Sci Am 241:180, 1979.)*

orice alt domeniu al funcțiilor corticale. De aceea, în continuare este prezentată o sinteză a funcției cortexului în comunicare, cu ajutorul hărților anatomice ale căilor neurale din **Figura 58-8**. Se observă imediat modul în care în acest proces se aplică principiile analizei senzoriale și ale controlului motor.

Comunicarea prezintă două aspecte: *aspectul senzorial* (percepția limbajului), care implică auzul și văzul, și *aspectul motor* (formularea limbajului) care implică vorbirea și controlul acesteia.

Aspectele senzoriale ale comunicării

S-a amintit anterior în acest capitol că distrugerea unor porțiuni din *ariile de asociație auditivă* și *vizuală* ale cortexului poate provoca incapacitatea de a înțelege cuvintele rostite sau scrise. Aceste efecte sunt numite: *afazie auditivă de recepție* și respectiv *afazie vizuală de recepție* sau, mai comun, *surditate verbală* și respectiv *cecitate verbală* (numită și *alexie*).

Afazia Wernicke și afazia globală. Unele persoane sunt capabile să înțeleagă fie cuvintele auzite fie pe cele scrise, dar *nu reușesc să interpreteze semnificația* acestora. Situația este întâlnită în cazul lezării sau distrugerii *ariei Wernicke* din *girusul temporal postero-superior* din *emisfera dominantă*. Din acest motiv, acest tip de afazie se numește *afazie Wernicke*.

Atunci când leziunea din aria Wernicke este mai mare și se extinde (1) posterior către regiunea girusului angular, (2) inferior în ariile inferioare ale lobului temporal și (3) superior către marginea superficială a fisurii lui Sylvius, persoana respectivă prezintă o demență aproape completă privind înțelegerea și comunicarea prin limbaj, iar acest tip de afazie este numit *afazie globală*.

Aspectele motorii ale comunicării

Procesul vorbirii implică două stadii mentale principale: (1) formularea mentală a ideilor care vor fi exprimate precum și alegerea cuvintelor care vor fi utilizate și apoi (2) controlul motor al verbalizării și vorbirea propriu-zisă.

Formularea ideilor și cea mai mare parte a procesului de alegere a cuvintelor reprezintă funcția ariilor de asociație senzoriale ale creierului. Și în acest caz, cea mai importantă este aria Wernicke din partea posterioară a girusului temporal superior. Din acest motiv, o persoană cu afazie Wernicke sau cu afazie globală nu este capabilă să formuleze ideile pe care dorește să le comunice. Însă, dacă leziunea este mai puțin severă, individul poate formula ideile, dar nu poate asocia secvențe corespunzătoare de cuvinte pentru a exprima ideea. Individul prezintă uneori o vorbire fluentă, dar cuvintele sunt spuse haotic.

Lezarea ariei lui Broca determină afazie motorie. În unele cazuri persoana este capabilă să decidă ce anume dorește să spună dar nu reușește să utilizeze sistemul vocal pentru a pronunța cuvinte, emițând doar niște zgomote. Acest efect, numit *afazie motorie*, este rezultatul lezării *ariei Broca a vorbirii*, localizată în *cortexul cerebral prefrontal și premotor*, în regiunea care corespunde feței – în aproape 95% din cazuri în emisfera stângă, așa cum se arată în **Figurile 58-5** și **58-8**. În această arie sunt inițiate *schemele motorii specializate* pentru controlul mușchilor laringelui, buzelor, cavității bucale, sistemului respirator și al altor mușchi accesori ai vorbirii.

Articularea. În cele din urmă se produce actul articulării care constă în mișcările mușchilor gurii, limbii, laringelui, corzilor vocale și ale altor mușchi responsabili pentru intonație, durată și modificarea rapidă a intensității sunetelor succesive. *Regiunile cortexului motor care controlează mușchii feței și ai laringelui* activează acești mușchi, iar *cerebelul, ganglionii bazali* și *cortexul senzorial* contribuie la controlul succesiunii și intensității contracțiilor musculare, utilizând mecanismele de feedback din ganglionii bazali și cerebel descrise în Capitolele 56 și 57. Distrugerea oricăreia dintre aceste regiuni poate aboli parțial sau total capacitatea de a vorbi inteligibil.

Rezumat

Figura 58-8 prezintă două căi principale de comunicare. Imaginea de sus prezintă calea implicată în percepția auditivă și în vorbire. Secvența corespunzătoare este următoarea: (1) recepționarea impulsurilor sonore care codifică cuvintele la nivelul ariei auditive primare; (2) interpretarea cuvintelor în aria Wernicke; (3) stabilirea,

tot în aria Wernicke, a ideilor și cuvintelor care vor fi exprimate; (4) transmiterea impulsurilor de la nivelul ariei Wernicke către aria Broca prin *fasciculul arcuat*; (5) activarea programelor motorii specializate pentru controlul formulării cuvintelor din aria Broca și (6) transmiterea către cortexul motor a impulsurilor corespunzătoare pentru controlul mușchilor implicați în producerea și articularea cuvintelor.

Imaginea de jos ilustrează evenimentele similare produse în citirea și apoi în reproducerea verbală a celor citite. Aria de recepție inițială a impulsurilor care corespund cuvintelor este aria vizuală primară și nu aria auditivă primară. După aceea informația trece prin stadiile inițiale ale interpretării în *regiunea girusului angular*, pentru ca în final să ajungă la nivelul maxim de recunoaștere în aria Wernicke. De aici secvența este aceeași ca și în situația precedentă.

ROLUL CORPULUI CALOS ȘI AL COMISURII ANTERIOARE ÎN TRANSFERUL GÂNDURILOR, AMINTIRILOR, DEPRINDERILOR ȘI AL ALTOR INFORMAȚII ÎNTRE CELE DOUĂ EMISFERE CEREBRALE

Fibrele de la nivelul *corpului calos* realizează numeroase conexiuni neuronale bidirecționale între ariile corticale corespondente ale celor două emisfere cerebrale, cu excepția porțiunii anterioare a lobilor temporali; aceste arii temporale, care includ în special *amigdala*, sunt interconectate prin fibre care au traiect prin *comisura anterioară*.

Datorită numărului foarte mare de fibre din corpul calos, s-a presupus încă de la început că această structură masivă trebuie să aibă unele funcții importante în corelarea activității celor două emisfere cerebrale. Însă, după distrugerea experimentală a corpului calos la animalele de laborator, identificarea disfuncțiilor cerebrale consecutive a fost dificilă. Din acest motiv, mult timp funcția corpului calos a rămas un mister. În cele din urmă, experimente actuale bine concepute au contribuit la înțelegerea funcțiilor extrem de importante ale corpului calos și ale comisurii anterioare.

Una din funcțiile corpului calos și ale comisurii anterioare constă în faptul că informațiile stocate în cortexul unei emisfere sunt disponibile pentru ariile corticale corespondente din emisfera opusă. Următoarele exemple relevante ilustrează acest tip de cooperare dintre cele două emisfere:

1. Secționarea corpului calos întrerupe tansferul de informații de la nivelul ariei Wernicke din emisfera dominantă către cortexul motor al celeilalte emisfere cerebrale. Astfel, aria Wernicke, localizată în emisfera stângă, nu își mai exercită controlul asupra cortexului motor drept responsabil pentru inițierea funcțiilor motorii voluntare ale mâinii stângi și brațului stâng, chiar dacă mișcările subconștiente obișnuite ale acestora sunt normale.
2. Secționarea corpului calos împiedică transferul informațiilor somatice și vizuale de la emisfera dreaptă către aria Wernicke din emisfera stângă dominantă. Ca urmare, informațiile somatice și vizuale provenite de la jumătatea stângă a corpului nu vor mai ajunge în această arie cerebrală de interpretare generală, și astfel nu mai sunt utilizate în luarea deciziilor.
3. Nu în ultimul rând, la subiecții umani al căror corp calos a fost complet secționat sunt prezente două regiuni conștiente complet separate ale creierului. De exemplu, la un adolescent cu corp calos secționat, doar emisfera stângă a creierului va putea înțelege atât cuvintele scrise cât și pe cele rostite, deoarece partea stângă era emisfera dominantă. Dimpotrivă, partea dreaptă a creierului poate înțelege cuvintele scrise dar nu și pe cele rostite. Astfel, cortexul drept va alege un anumit răspuns la cuvântul scris fără ca cel stâng să știe de ce a fost ales acel răspuns. Efectul a fost destul de diferit atunci când la nivelul emisferei drepte a fost evocat un răspuns emoțional: în acest caz s-a produs un răspuns emoțional subconștient și în partea stângă a creierului. Acest răspuns s-a produs cu certitudine deoarece ariile celor două emisfere cerebrale responsabile pentru emoții, cortexul temporal anterior și ariile adiacente bilateral, comunică în continuare între ele prin comisura anterioară care nu a fost secționată. De exemplu, atunci când a fost scrisă comanda "sărută", care este văzută de jumătatea dreaptă a creierului, băiatul a răspuns imediat, foarte emoționat, "În niciun caz!" Acest răspuns implică integritatea funcțională a ariei Wernicke și a ariei motorii a vorbirii din emisfera stângă, deoarece aceste arii din emisfera stângă au fost necesare pentru a pronunța cuvintele "În niciun caz!". Însă, când a fost întrebat de ce a dat acest răspuns, băiatul nu a putut da explicații.

În concluzie, cele două emisfere cerebrale au contribuții independente la procesele implicate în starea de conștiență, stocarea memoriei, comunicare și controlul activităților motorii. Corpul calos deține un rol important în interacțiunea dintre cele două emisfere la nivel subconștient superficial, în timp ce comisura anterioară joacă un rol adițional important de unificare a răspunsurilor emoționale ale celor două emisfere cerebrale.

GÂNDIREA, STAREA DE CONȘTIENȚĂ ȘI MEMORIA

Problema cea mai dificilă de care ne lovim atunci când discutăm despre starea de conștiență, gândire, memorie și învățare este faptul că nu cunoaștem mecanismele neuronale ale unei idei și știm puține lucruri despre mecanismele memoriei. Se cunoaște că distrugerea unei porțiuni însemnate din cortexul cerebral nu procesul gândirii, dar se reduce *profunzimea* gândurilor și *gradul* de conștientizare a mediului înconjurător.

Fiecare gând implică, în mod cert, mai multe impulsuri nervoase simultan în anumite regiuni ale cortexului cerebral, talamusului, sistemului limbic și formațiunii reticulate din trunchiul cerebral. Unele idei simple depind probabil în întregime de centrii inferiori; ideea de durere reprezintă un exemplu, deoarece stimularea electrică a cortexului uman provoacă rareori mai mult decât o durere ușoară, în timp ce stimularea anumitor arii din hipotalamus, amigdală și mezencefal poate provoca o durere lancinantă. Dimpotrivă, pentru unele scheme de gândire complexe este necesară implicarea substanțială a cortexului cerebral, cum se întâmplă în cazul vederii, întrucât distrugerea cortexului vizual cauzează incapacitatea totală de a percepe vizual forma sau culoarea.

Se poate formula o definiție provizorie a gândului în termeni de activitate neuronală după cum urmează: un gând rezultă dintr-un "tipar" de stimulare a mai multor porțiuni ale sistemului nervos în același timp, implicând probabil în primul rând cortexul cerebral, talamusul, sistemul limbic și formațiunea reticulată superioară a trunchiului cerebral. Acest concept se numește *teoria holistică* a gândirii. Se crede că ariile stimulate din sistemul limbic, talamus și formațiunea reticulată determină natura generală a gândului, căruia îi conferă calități cum ar fi: plăcere, neplăcere, durere, confort, senzații nespecifice asociate, localizare imprecisă pe suprafața corpului și alte caracteristici generale. Astfel, stimularea ariilor specifice ale cortexului cerebral determină caracteristicile de detaliu ale gândurilor cum ar fi (1) localizarea specifică a senzațiilor pe suprafața corpului și a obiectelor în câmpul vizual, (2) senzația tactilă de mătase, (3) recunoașterea vizuală a tiparului dreptunghiular al unui perete din beton și (4) alte caracteristici individuale incluse în informațiile percepute de un individ la un moment dat. *Starea de conștiență* ar putea fi descrisă ca un șir continuu de conștientizări fie ale mediului fie ale secvenței propriilor gânduri.

MEMORIA – ROLUL FACILITĂRII SINAPTICE ȘI AL INHIBIȚIEI SINAPTICE

Amintirile sunt stocate în creier prin modificarea sensibilității bazale a transmisiei sinaptice dintre neuroni ca rezultat al activității neuronale anterioare. Căile noi sau facilitate transmit informațiile relevante care lasă o urmă a trecerii lor prin sistemul nervos, urmă denumită *engramă*. Engramele sunt importante deoarece, odată realizate, pot fi activate selectiv în procesul gândirii pentru a reproduce amintirile.

Experimentele realizate pe animale din specii inferioare au demonstrat că engramele se pot realiza la orice nivel al sistemului nervos. Inclusiv reflexele spinale se pot modifica, chiar și minimal, ca răspuns la activarea repetitivă a măduvei spinării, iar aceste schimbări ale reflexelor fac parte din procesul de memorare. De asemenea, amintirile de lungă durată rezultă din modificarea conducerii sinaptice din centrii cerebrali inferiori. Însă, cea mai mare parte a amintirilor pe care le asociem cu procesul intelectual se bazează pe engramele din cortexul cerebral.

Memoria pozitivă și memoria negativă – "sensibilizarea" sau "adaptarea" transmiterii sinaptice. Deși avem deseori impresia că amintirile sunt reactualizări *pozitive* ale unor gânduri sau experiențe anterioare, probabil majoritatea amintirilor împărtășite sunt *negative*, nu pozitive. Altfel spus, creierul nostru este inundat cu informații senzoriale de la toate organele de simț. Dacă ar reține toate aceste informații, capacitatea de memorare a creierului ar fi rapid depășită. Din fericire, creierul are capacitatea de a ignora informația nesemnificativă. Această capacitate rezultă din *inhibiția* căilor sinaptice ale acestor tipuri de informație; efectul care rezultă se numește *adaptare* și reprezintă un tip de memorie *negativă*.

Dimpotrivă, pentru informația primită care are consecințe importante cum sunt durerea sau plăcerea, creierul prezintă o capacitate automată diferită, aceea de a amplifica și stoca engramele, aceasta reprezentând *memoria pozitivă*. Ea se se realizează prin *facilitarea* căilor sinaptice, iar procesul se numește *sensibilizare mnezică*. Așa cum se va discuta ulterior, anumite arii speciale din regiunile limbice bazale ale creierului stabilesc dacă informația este importantă sau nu și iau decizia subconștientă de a stoca acel gând ca engramă sensibilizată sau de a o suprima.

Tipuri de memorie. Se știe că anumite amintiri durează doar câteva secunde în timp ce altele se mențin câteva ore, zile, luni sau ani. Pentru a discuta aceste tipuri de memorie vom utiliza clasificarea obișnuită care împarte memoria în (1) *memorie de scurtă durată*, care cuprinde amintirile cu durată de secunde sau cel mult minute, în cazul în care nu sunt transformate în amintiri de durată mai lungă; (2) *memorie intermediară*, care durează câteva zile sau săptămâni dar apoi dispare; și (3) *memoria de lungă durată* în care informațiile odată stocate pot fi rememorate și după ani de zile sau după o viață.

Alături de această clasificare generală a memoriei s-a discutat mai devreme (în legătură cu lobii frontali) un alt tip de memorie, numită "memorie de lucru", care cuprinde memoria de scurtă durată utilizată pe parcursul raționamentului intelectual dar care se pierde pe măsură ce se rezolvă fiecare etapă a problemei.

Memoria este deseori clasificată în funcție de tipul de informație stocată. Una dintre aceste clasificări împarte memoria în *declarativă* și *procedurală*, după cum urmează:

1. *Memoria declarativă* reprezintă simplificat memorarea detaliilor unui gând unitar, cum ar fi amintirea unei experiențe importante, care cuprinde (1) amintirea contextului, (2) amintirea relațiilor temporale, (3) amintirea cauzelor experienței, (4) amintirea semnificației experienței și (5) amintirea deducțiilor rămase în mintea persoanei respective.
2. *Memoria procedurală* este asociată frecvent cu activitățile motorii ale corpului, cum ar fi toate abilitățile dezvoltate pentru a lovi o minge de tenis, care includ amintirile automate legate de (1) privirea mingii, (2) calcularea poziției și vitezei mingii față de rachetă și (3) deducerea rapidă a mișcărilor corpului,

membrelor superioare și rachetei pentru a da lovitura dorită în minge – toate aceste abilități sunt activate instantaneu ca urmare a învățării anterioare a jocului – apoi are loc trecerea la următoarea etapă a jocului, uitând detaliile fazei anterioare.

MEMORIA DE SCURTĂ DURATĂ

Memoria de scurtă durată este exemplificată prin memorarea unui număr de telefon de 7-10 cifre (sau alte 7-10 elemente diferite) timp de câteva secunde sau minute și care durează doar atât cât persoana continuă să se gândească la acele cifre sau elemente.

Mulți fiziologi au sugerat că această memorie de scurtă durată este produsă de activitatea neuronală continuă rezultată din impulsuri nervoase care circulă repetat în jurul unei engrame temporare în cadrul unui *circuit neuronal reverberant*. Până acum această teorie nu a putut fi demonstrată. O altă explicație posibilă pentru memoria de scurtă durată constă în *facilitarea sau inhibiția presinaptică*, apărută la nivelul sinapselor care se găsesc în zona fibrelor nervoase terminale, imediat înainte ca aceste fibre să facă sinapsă cu următorul neuron. Substanțele neurotransmițătoare secretate la nivelul acestor terminații determină facilitare sau inhibiție care durează de la câteva secunde până la câteva minute. Circuitele de acest tip ar putea sta la baza memoriei de scurtă durată.

MEMORIA INTERMEDIARĂ

Amintirile cu durată intermediară pot dura mai multe minute sau săptămâni. Acestea vor fi apoi pierdute dacă engramele nu sunt activate un timp suficient pentru a deveni persistente; dacă însă gradul de activare este adecvat, se vor transforma în amintiri de lungă durată. Experimentele pe animale primitive au demonstrat că amintirile cu durată intermediară pot avea la bază modificări chimice sau fizice temporare, sau de ambele tipuri, care se produc fie la nivelul terminației presinaptice fie al membranei postsinaptice, modificări ce pot persista de la câteva minute până la câteva săptămâni. Aceste mecanisme sunt atât de importante încât vor fi descrise separat.

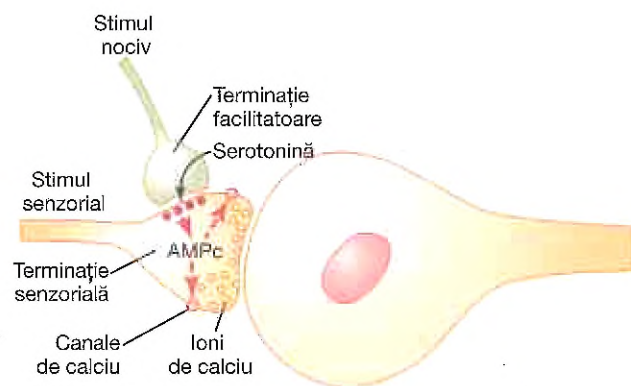


Figura 58-9. Mecanismul memoriei identificat la melcul din familia *Aplysia*.

Memoria bazată pe modificări chimice la nivelul terminațiilor presinaptice sau al membranelor neuronale postsinaptice

În **Figura 58-9** este prezentat un mecanism al memoriei, studiat în special de Kandel și colaboratorii, conform căruia amintirile durează de la câteva minute până la 3 săptămâni la melcul *Aplysia*. În **Figura 58-9** apar două terminații sinaptice. Una dintre ele, care provine de la un neuron receptor senzitiv, se termină direct pe suprafața neuronului care trebuie stimulat, și este numită *terminație senzorială*. Cealaltă terminație, *presinaptică*, aflată pe suprafața terminației senzitive, este numită *terminație facilitatoare*. Când este stimulată terminația senzorială în mod repetat, dar fără stimularea terminației facilitatoare, la început transmiterea impulsului este puternică dar scade progresiv în intensitate (prin stimulare repetată), până când încetează aproape complet. Acest fenomen se numește *adaptare*, așa cum s-a explicat mai devreme. Reprezintă un tip de memorie *negativă* prin care circuitul neuronal nu mai răspunde la evenimente repetitive lipsite de semnificație.

Invers, dacă un stimul nociv excită terminația facilitatoare simultan cu stimularea terminației senzoriale, în locul scăderii progresive a transmiterii impulsului spre neuronul postsinaptic, are loc intensificarea progresivă a transmiterii; aceasta va rămâne intensă mai multe minute, ore, zile sau chiar până la 3 săptămâni, inclusiv în cazul în care terminația facilitatoare nu mai este stimulată. Astfel, stimulul nociv determină *facilitarea* căii mnezice prin terminația senzorială timp de zile sau săptămâni după aceea. Este interesant faptul că și după ce apare adaptarea, această cale poate fi convertită din nou la o cale facilitată prin aplicarea unui număr redus de stimuli nocivi.

Mecanismul molecular al memoriei intermediare

Mecanismul adaptării. La nivel molecular, adaptarea terminației senzoriale este rezultatul închiderii progresive a canalelor de calciu la nivelul membranei terminației, dar cauza acestui proces nu a fost complet elucidat. Astfel, în terminația care a suferit procesul de adaptare vor difuza cantități mult mai mici de ioni de calciu decât în mod obișnuit și, în consecință, va fi eliberată o cantitate mult mai redusă de neurotransmițător, deoarece pătrunderea calciului reprezintă principalul stimul pentru eliberarea neurotransmițătorului (așa cum s-a discutat în Capitolul 46).

Mecanismul facilitării. În cazul facilitării, mecanismul molecular constă cel puțin parțial în următoarea succesiune de evenimente:

1. Stimularea terminației presinaptice facilitatoare, simultan cu stimularea terminației senzoriale conduce la eliberarea de *serotonină* la nivelul sinapsei facilitatoare de pe suprafața terminației senzoriale.

2. Serotonina acționează la nivelul *receptorilor serotoninergici* ai membranei terminației senzoriale iar acești receptori activează enzima *adenilat ciclază* din interiorul membranei. Ulterior această enzimă conduce la sinteza de *adenozin monofosfat ciclic (AMPc)*, aflat de asemenea în interiorul terminației presinaptice senzoriale.
3. AMPc activează o *protein kinază* care produce fosforilarea unei proteine care fac parte din canalele de potasiu din membrana terminației sinaptice senzoriale; ca urmare sunt blocate canalele de potasiu. câteva Acest blocaj poate dura de la câteva minute până la săptămâni.
4. Lipsa conductanței pentru ionii de potasiu determină un potențial de acțiune mai prelungit la nivelul terminației sinaptice, deoarece efluxul ionilor de potasiu este necesar pentru recuperarea rapidă după potențialul de acțiune.
5. Potențialul de acțiune prelungit produce activarea prelungită a canalelor de calciu, permițând pătrunderea unor cantități foarte mari de ioni de calciu în terminația sinaptică senzorială. Ionii de calciu determină eliberarea unor cantități crescute de neurotransmițător în spațiul sinaptic, facilitând astfel transmiterea sinaptică la următorul neuron.

Astfel, într-un mod indirect, efectul cumulat al stimulării terminației facilitatoare simultan cu terminația senzorială produce creșterea prelungită a sensibilității excitatorii a terminației senzoriale care conduce la formarea engramelor.

Studiile efectuate de Byrne și colaboratorii tot la melcul *Aplysia* au sugerat încă un mecanism al memoriei sinaptice. Studiile lor au arătat că stimulii proveniți din surse separate, ce acționează asupra unui singur neuron, în condiții corespunzătoare, pot produce modificări de lungă durată ale *proprietăților membranei neuronului postsinaptic* și nu ale celui presinaptic, însă efectele asupra memoriei sunt aceleași.

MEMORIA DE LUNGĂ DURATĂ

Nu există o delimitare clară între tipurile de memorie intermediară cu durată prelungită și adevărata memorie de lungă durată. Diferența este una de grad. Totuși, se consideră că memoria de lungă durată are la bază *modificări structurale* concrete mai degrabă decât modificări exclusiv chimice, la nivel sinaptic, iar aceste modificări amplifică sau suprimă conducerea semnalului. Trebuie reamintite experimentele efectuate pe animale primitive (la care sistemul nervos este mult mai simplu de studiat) care au ajutat enorm la înțelegerea mecanismelor posibile ale memoriei de lungă durată.

În timpul dezvoltării memoriei de lungă durată se produc modificări structurale la nivelul sinapselor

Imaginile de microscopie electronică la animale nevertebrate au demonstrat multiple modificări structurale fizice, într-un număr mare de sinapse, în timpul formării engramelor corespunzătoare memoriei de lungă durată. Aceste modificări structurale nu se produc dacă se administrează un medicament care blochează sinteza de proteine în neuronul presinaptic și astfel nu se vor forma engramele permanente. Așadar, se pare că formarea adevăratei memorii de lungă durată depinde de restructurarea fizică a sinapselor, care conduce la modificarea sensibilității lor în transmiterea impulsurilor nervoase.

Modificările structurale importante care apar sunt următoarele:

1. Creșterea numărului de situsuri pentru eliberarea veziculelor cu substanța neurotransmițătoare
2. Creșterea numărului de vezicule cu neurotransmițător eliberate
3 Creșterea numărului de terminații presinaptice
4 Modificări ale structurii ramificațiilor dendritice care permit transmiterea unor semnale mai puternice

Astfel, în mai multe moduri diferite, capacitatea structurală a sinapselor de a transmite impulsuri nervoase pare să crească în timpul formării engramelor corespunzătoare memoriei de lungă durată.

Numărul de neuroni și conexiunile lor se modifică deseori semnificativ în timpul procesului de învățare

Pe parcursul primelor săptămâni, luni și probabil până la vârsta de un an, multe regiuni ale creierului produc un număr mare de neuroni, iar aceștia au numeroase ramificații axonale care realizează conexiuni cu alți neuroni. Dacă axonii noilor neuroni nu reușesc să realizeze conexiuni cu alți neuroni, cu celule musculare sau cu celule glandulare, atunci vor dispărea în câteva săptămâni. Astfel, numărul de conexiuni neuronale este determinat de *factori de creștere neuronali* specifici eliberați retrograd din celulele stimulate. Mai mult, dacă se produc conexiuni insuficiente, întregul neuron care trimite ramificațiile axonale poate să dispară.

Astfel, după naștere funcționează principiul "ceea ce nu se utilizează se pierde" care determină numărul final de neuroni și conexiunile lor în regiunile respective ale sistemului nervos. Acesta este un tip de învățare. De exemplu, dacă unul din ochii unui animal nou-născut este acoperit timp de mai multe săptămâni după naștere, neuronii din cortexul cerebral vizual ce realizează legătura cu ochiul acoperit vor degenera, iar ochiul acoperit va rămâne parțial sau total orb pentru tot restul vieții. Până nu demult se credea că la ființa umană adultă numai o foarte mică parte a procesului de "învățare" se realizează prin modificarea numărului de neuroni din engrame; însă cercetările recente sugerează că, și în cazul adulților, este utilizat acest mecanism într-o anumită măsură.

CONSOLIDAREA MEMORIEI

Pentru ca memoria de scurtă durată să se transforme în memorie de lungă durată care poate fi reactivată după săptămâni sau ani, aceasta trebuie "consolidată". Altfel spus, dacă memoria de scurtă durată este activată în mod repetat, vor fi inițiate modificări chimice, fizice și anatomice în

sinapsele responsabile pentru memoria de lungă durată. Acest proces necesită 5-10 minute pentru o consolidare minimă și peste o oră pentru o consolidare mai puternică. De exemplu, dacă un stimul senzorial puternic impresionează creierul, dar acesta este urmat timp de un minut sau mai mult de o convulsie indusă electric asupra creierului, experiența senzorială nu va fi reținută. La fel, după un traumatism cerebral, aplicarea imediată a unei anestezii generale profunde sau a oricărui alt procedeu care blochează temporar funcția dinamică a creierului poate să împiedice procesul de consolidare.

Consolidarea memoriei și timpul necesar pentru realizarea ei pot fi explicate prin fenomenul de repetiție a informațiilor stocate în memoria de scurtă durată, așa cum va fi descris în secțiunea care urmează.

Repetiția amplifică transferul conținutului memoriei de scurtă durată în memoria de lungă durată. Studiile au arătat că repetiția mentală continuă a aceleiași informații accelerează și potențează gradul de transfer al memoriei de scurtă durată în memorie de lungă durată și, prin urmare, accelerează și sporește consolidarea. Creierul are tendința naturală de a repeta noile informații primite, mai ales cele care îi captează atenția. Astfel, după o perioadă de timp, elementele importante ale experiențelor senzoriale devin progresiv din ce în ce mai bine fixate în memorie. Acest fenomen explică de ce o persoană își poate aminti fragmente mici de informație studiate profund, mult mai ușor decât fragmente mari de informație studiate superficial. De asemenea explică de ce o persoană odihnită poate consolida amintirile mult mai bine decât o persoană aflată în stare de oboseală mentală.

În timpul consolidării sunt codificate amintirile noi. Una din cele mai importante caracteristici ale consolidării este aceea că amintirile noi sunt *codificate* în clase de informații diferite. Pe durata acestui proces, tipuri de informații similare sunt extrase din locațiile de stocare a memoriei și sunt utilizate pentru a ajuta procesarea noii informații. Informațiile noi și cele vechi sunt comparate pentru a stabili similarități și diferențe; prin urmare noile informații nu vor fi stocate neprocesate. Astfel, pe durata consolidării, noile amintiri nu sunt stocate la întâmplare în creier, ci în directă asociere cu alte amintiri de același tip. Acest proces este necesar pentru ca persoana să fie capabilă să "caute" în depozitele memoriei la o dată ulterioară și să găsească informația dorită.

Rolul unor arii cerebrale specifice în procesul de memorare

Hipocampul intervine în stocarea amintirilor – amnezia anterogradă apare după leziuni hipocampice. Hipocampul este porțiunea cea mai medială a cortexului lobului temporal, unde se pliază la început medial la baza creierului apoi ascendent către suprafața inferioară, internă a ventriculului lateral. Cele două formațiuni hipocampice au fost îndepărtate la unii pacienți cu epilepsie, în scop terapeutic. Această procedură nu afectează semnificativ memoria informațiilor stocate în creier înainte de îndepărtarea hipocampului. Însă după această intervenție, pacienții nu mai sunt capabili teoretic să stocheze *amintiri de tip verbal și simbolic* (forme de memorie declarativă) în memoria de lungă durată, și nici măcar în cea intermediară, mai mult de câteva minute. Astfel, persoanele respective nu mai sunt capabile să formeze amintiri noi de lungă durată cu acele tipuri de informații care reprezintă baza inteligenței. Această afecțiune se numește *amnezie anterogradă.*

De ce atunci cele două formațiuni hipocampice sunt atât de importante în depozitarea noilor amintiri? Răspunsul posibil este acela că la nivelul formațiunilor hipocampice au traiect cele mai importante căi eferente cu originea la nivelul ariilor pentru "recompensă" și "pedeapsă" din sistemul limbic, așa cum se va explica în Capitolul 59. Stimulii senzoriali sau gândurile care provoacă durere sau aversiune stimulează *centrii pedepsei* din sistemul limbic, iar stimulii care produc plăcere, fericire sau sentimentul recompensei stimulează *centrii recompensei* din sistemul limbic. Toate aceste elemente împreună asigură dispoziția de fond și motivațiile persoanei. Dintre motivații face parte acea tendință a creierului de a-și aminti acele gânduri sau experiențe care sunt fie plăcute, fie neplăcute. S-a dovedit că rolul de a decide memorarea experiențelor și gândurilor în funcție de importanța lor din punct de vedere al recompensei și pedepsei este deținut în special de formațiunile hipocampice și, într-o mai mică măsură, de nucleii dorso-mediali talamici, o altă structură limbică.

Amnezia retrogradă – incapacitatea de a rememora amintiri din trecut. Atunci când survine amnezia retrogradă, există probabilitatea ca gradul de amnezie pentru evenimentele recente să fie mult mai mare decât pentru cele din trecutul îndepărtat. Explicația acestei diferențe este probabil aceea că amintirile vechi au fost repetate de atât de multe ori, încât engramele sunt profund întipărite, iar elementele acestor amintiri sunt stocate în arii cu cerebrale întinse.

La unele persoane cu leziuni hipocampice, alături de amnezia anterogradă se produce și un anumit grad de amnezie retrogradă, ceea ce sugerează că între aceste două tipuri de amnezie există cel puțin o legătură parțială, iar leziunile hipocampului pot provoca ambele tipuri de amnezie. Totuși, lezarea anumitor arii talamice poate conduce în mod specific la amnezie retrogradă fără a provoca amnezie anterogradă semnificativă. O posibilă explicație a acestui fapt este acela că talamusul poate juca un rol, ajutând persoana să "caute" în depozitele memoriei și astfel să "recitească" amintirile. Într-adevăr, procesul de memorare nu înseamnă doar stocarea amintirilor, ci și abilitatea de a căuta și de a regăsi amintirile la o dată ulterioară. Posibilul rol al talamusului în acest proces este discutat în Capitolul 59.

Formațiunile hipocampice nu au rol în învățarea reflexivă. Persoanele cu leziuni hipocampice nu au de obicei dificultăți în însușirea unor deprinderi fizice noi care

nu implică verbalizare sau diferite tipuri de inteligență simbolică. De exemplu, aceste persoane nu au dificultăți majore în însușirea unor deprinderi manuale rapide și altor abilități fizice necesare în multe activități sportive. Acest tip de învățare se numește *învățarea tiparelor motorii* sau *învățare reflexivă (automată)*; aceasta depinde de repetarea fizică, de foarte multe ori, a unor exerciții fizice, și nu de repetarea mintală a unor simboluri.

Bibliografie

Bizley JK, Cohen YE: The what, where and how of auditory-object perception. Nat Rev Neurosci 14:693, 2013.

Euston DR, Gruber AJ, McNaughton BL: The role of medial prefrontal cortex in memory and decision making. Neuron 76:1057, 2012.

Flavell CR, Lambert EA, Winters BD, Bredy TW: Mechanisms governing the reactivation-dependent destabilization of memories and their role in extinction. Front Behav Neurosci 7:214, 2013.

Friederici AD: The brain basis of language processing: from structure to function. Physiol Rev 91:1357, 2011.

Haggard P: Human volition: towards a neuroscience of will. Nat Rev Neurosci 9:934, 2008.

Kandel ER, Dudai Y, Mayford MR: The molecular and systems biology of memory. Cell 157:163, 2014.

LaBar KS, Cabeza R: Cognitive neuroscience of emotional memory. Nat Rev Neurosci 7:54, 2006.

Lee YS, Silva AJ: The molecular and cellular biology of enhanced cognition. Nat Rev Neurosci 10:126, 2009.

Lynch MA: Long-term potentiation and memory. Physiol Rev 84:87, 2004.

Markowitsch HJ, Staniloiu A: Amnesic disorders. Lancet 380:1429, 2012.

Ma WJ, Husain M, Bays PM: Changing concepts of working memory. Nat Neurosci 17:347, 2014.

Rasch B, Born J: About sleep's role in memory. Physiol Rev 93:681, 2013.

Rizzolatti G, Cattaneo L, Fabbri-Destro M, Rozzi S: Cortical mechanisms underlying the organization of goal-directed actions and mirror neuron-based action understanding. Physiol Rev 94:655, 2014.

Rogerson T, Cai DJ, Frank A, et al: Synaptic tagging during memory allocation. Nat Rev Neurosci 15:157, 2014.

Roth TL, Sweatt JD: Rhythms of memory. Nat Neurosci 11:993, 2008.

Stickgold R, Walker MP: Sleep-dependent memory triage: evolving generalization through selective processing. Nat Neurosci 16:139, 2013.

Tanji J, Hoshi E: Role of the lateral prefrontal cortex in executive behavioral control. Physiol Rev 88:37, 2008.



Mecanisme cerebrale care controlează comportamentul și motivația - sistemul limbic și hipotalamusul

Controlul comportamentului este o funcție a întregului sistem nervos. Ciclul somn-veghe, care va fi discutat în Capitolul 60, reprezintă unul dintre cele mai importante exemple de tipare comportamentale la om.

În acest capitol sunt abordate inițial mecanismele care controlează nivelul de activitate în diferite regiuni ale creierului. După aceea vor fi discutate cauzele impulsurilor motivaționale, în special controlul motivațional al procesului de învățare și al sentimentelor de plăcere și pedeapsă. Aceste funcții ale sistemului nervos sunt realizate, cu precădere, de regiunile bazale ale creierului care formează împreună *sistemul limbic*, ceea ce înseamnă sistem "de graniță".

SISTEMELE ACTIVATOARE CEREBRALE

În lipsa transmiterii continue a impulsurilor nervoase de la regiunile aflate la baza creierului către emisferele cerebrale, acestea din urmă devin inutile. De fapt, compresiunea severă a trunchiului cerebral la nivelul joncțiunii dintre mezencefal și emisferele cerebrale, de exemplu în prezența unei tumori pineale, determină adeseori instalarea unei stări de comă ireversibilă.

Impulsurile nervoase cu originea în trunchiul cerebral activează emisferele cerebrale în două moduri: (1) prin stimularea directă a unui nivel de fond al activității neuronale în arii întinse ale creierului și (2) prin activarea sistemelor neuro-hormonale care eliberează neurotransmițători specifici de tip hormonal, facilitatori sau inhibitori, în anumite arii ale creierului.

CONTROLUL ACTIVITĂȚII CEREBRALE PRIN IMPULSURI EXCITATORII CONTINUE PROVENITE DE LA TRUNCHIUL CEREBRAL

Aria reticulată excitatorie din trunchiul cerebral

În **Figura 59-1** este prezentat un sistem general de control al nivelului de activitate a creierului. Componenta centrală a acestui sistem este o arie excitatorie localizată în *substanța reticulată din punte și mezencefal.* Această zonă este cunoscută și sub denumirea de *arie bulbo-reticulată facilitatoare.* S-a discutat deja despre această arie în Capitolul 56 deoarece este aceeași regiune reticulată a trunchiului cerebral care transmite impulsuri facilitatoare *descendent, către măduva spinării,* pentru a menține tonusul mușchilor antigravitaționali și pentru a controla nivelul de activitate al reflexelor spinale. Alături de aceste impulsuri descendente, această arie trimite de asemenea o multitudine de impulsuri în direcție ascendentă. Majoritatea acestor impulsuri ajung inițial la talamus, unde stimulează un grup special de neuroni care transmit impulsuri nervoase către toate regiunile scoarței cerebrale, precum și către diverse arii subcorticale.

Impulsurile cu traiect prin talamus sunt de două tipuri. Unul din ele este reprezentat de potențiale de acțiune care se transmit rapid și stimulează emisferele cerebrale timp de numai câteva milisecunde. Aceste impulsuri își au originea în corpii neuronilor mari localizați în aria reticulată a trunchiului cerebral. Terminațiile lor nervoase eliberează neurotransmițătorul excitator *acetilcolină,* care acționează numai timp de câteva milisecunde înainte de a fi inactivat.

Al doilea tip de impulsuri excitatorii are originea în numărul mare de neuroni mici răspândiți difuz în aria excitatorie reticulată din trunchiul cerebral. Și în acest caz, majoritatea impulsurilor ajung la talamus, dar de această dată prin fibre subțiri, cu conducere lentă, care fac sinapsă în principal în nucleii intralaminari ai talamusului și în nucleii reticulați de pe suprafața talamusului. De aici, alte fibre subțiri se distribuie difuz în cortexul cerebral. Efectul excitator al acestui sistem de fibre se amplifică progresiv în decurs de câteva secunde până la un minut sau mai mult, ceea ce sugerează că impulsurile respective au rol în special în controlul pe termen lung al nivelului excitabilității de fond a creierului.

Stimularea ariei reticulate excitatorii prin impulsuri senzoriale periferice. Nivelul de activitate al ariei excitatorii a trunchiului cerebral și implicit nivelul de activitate al întregului creier este determinat în mare măsură de numărul și tipul impulsurilor senzoriale periferice care ajung la creier. În special impulsurile care transmit durerea cresc activitatea ariei excitatorii și, în consecință, stimulează intens activitatea cerebrală.

Importanța impulsurilor senzoriale în activarea ariei excitatorii este demonstrată de efectul pe care îl are secționarea trunchiului cerebral deasupra zonei în care perechea a cincea de nervi cranieni pătrunde în punte. Aceștia sunt nervii cranieni situați cel mai cranial și transmit un număr semnificativ de impulsuri somato-senzoriale la

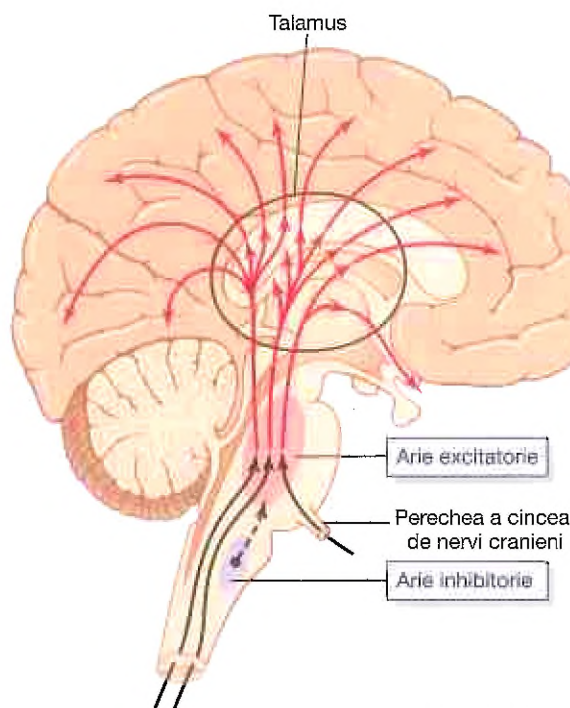


Figura 59-1. *Sistemul excitator-activator* cerebral. Este reprezentată și o arie *inhibitorie* din bulbul rahidian care poate inhiba sau deprima acest sistem.

nivel cerebral. Abolirea acestor impulsuri senzoriale aferente determină reducerea bruscă a nivelului activității ariei excitatorii și diminuarea consecutivă marcată a activității cerebrale, până aproape de starea de comă ireversibilă. Însă dacă trunchiul cerebral este secționat *inferior* de perechea a cincea de nervi cranieni, ceea ce permite transmiterea unui număr mult mai mare de impulsuri senzoriale aferente provenite de la regiunile facială și orală, nu se produce coma.

Activitatea ariei excitatorii este amplificată de semnalele de feedback care revin de la cortexul cerebral. Nu doar impulsurile excitatorii ajung la cortexul cerebral de la aria excitatorie bulbo-reticulată din trunchiul cerebral, ci și există semnale de feedback ce revin de la cortexul cerebral înapoi la aceeași arie. Astfel, ori de câte ori cortexul cerebral este activat, fie prin procese cerebrale fie prin procese motorii, impulsurile sunt transmise de la cortex către aria excitatorie din trunchiul cerebral care, la rândul ei, trimite și mai multe impulsuri excitatorii către cortex. Acest proces ajută la menținerea unui nivel de excitație a cortexului sau chiar îl amplifică. Acest mecanism general de *feedback pozitiv* permite continuarea și autosusținerea unei activități inițiale de cortexul cerebral, datorită menținerii unei stări de activare mintală.

Talamusul este un centru de distribuție care controlează activitatea unor regiuni specifice ale cortexului. Așa cum s-a subliniat în Capitolul 58, aproape fiecare arie din cortexul cerebral are conexiuni cu o arie corespondentă din talamus. Astfel, stimularea electrică a unui punct anume din talamus activează o mică arie corticală corespondentă. Mai mult, de obicei impulsurile reverberează în ambele sensuri între talamus și cortexul cerebral, astfel încât după ce talamusul stimulează cortexul, acesta restimulează talamusul prin fibre care conduc impulsurile nervoase în sens invers. S-a sugerat că prin procesul de gândire se fixează amintiri de lungă durată prin activarea acestor reverberații dus-întors ale impulsurilor.

Nu se știe încă dacă talamusul are rol în evocarea unor amintiri specifice de la nivelul cortexului sau în activarea unor procese de gândire specifice, dar cu certitudine acesta deține circuite neuronale adecvate acestor scopuri.

În partea inferioară a trunchiului cerebral există o arie reticulată inhibitorie

În **Figura 59-1** este prezentată o altă arie importantă în controlul activității cerebrale – *aria reticulată inhibitorie*, localizată medial și ventral în bulb. În Capitolul 56 s-a precizat că această arie poate inhiba aria reticulată facilitatoare din partea superioară a trunchiului cerebral și astfel poate reduce activitatea regiunilor superioare ale creierului. Unul din mecanismele implicate în această activitate constă în stimularea *neuronilor serotoninergici* care secretă neurohormonul inhibitor *serotonină* la nivelul unor zone strategice din creier; acest concept va fi discutat în detaliu ulterior.

CONTROLUL NEUROHORMONAL AL ACTIVITĂȚII CEREBRALE

În afară de controlul direct al activității cerebrale realizat prin transmiterea specifică a impulsurilor nervoase de la ariile inferioare ale creierului către regiunile corticale, există un alt mecanism fiziologic utilizat frecvent pentru a controla activitatea cerebrală. Acest mecanism constă în secreția *neurotransmițătorilor hormonali excitatori și inhibitori* în substanța cerebrală. Acești neurohormoni persistă de obicei câteva minute sau ore, asigurând astfel controlul pentru perioade lungi de timp, nu doar o activare sau inhibiție de moment.

În **Figura 59-2** sunt prezentate trei sisteme neurohormonale care au fost studiate în detaliu pe creierul de șobolan: (1) *sistemul noradrenergic*, (2) *sistemul dopaminergic* și (3) *sistemul serotoninergic*. De obicei noradrenalina acționează ca hormon excitator, în timp ce serotonina are de obicei acțiune inhibitoare, iar dopamina are efect excitator în anumite arii și inhibitor în altele. Așa cum era de așteptat, aceste trei sisteme au un efect diferit asupra nivelului de excitabilitate ale diverselor regiuni cerebrale. Sistemul noradrenergic este prezent teoretic în toate ariile creierului, în timp ce sistemele serotoninergic și dopaminergic sunt localizate în regiuni cerebrale mult mai specifice – sistemul dopaminergic predomină în regiunea ganglionilor bazali, iar cel serotoninergic în structurile mediane.

Sistemele neurohormonale din creierul uman. În **Figura 59-3** sunt prezentate ariile trunchiului cerebral din

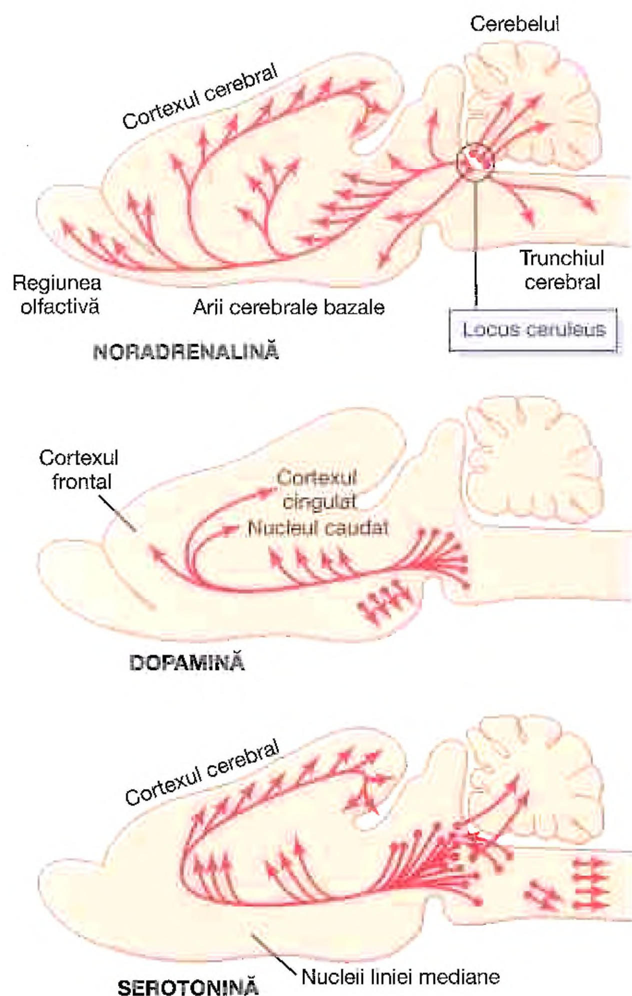


Figura 59-2. Trei sisteme neurohormonale care au fost cartografiate la nivelul creierului de șobolan: *sistemul noradrenergic, sistemul dopaminergic* și *sistemul serotoninergic. (Modificat după Kandel ER, Schwartz JH [eds]: Principles of Neural Science, 2nd ed. New York: Elsevier, 1985.)*

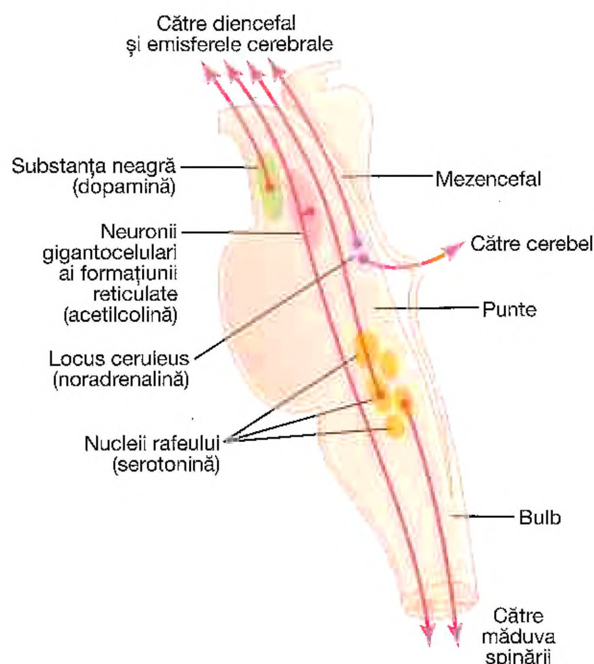


Figura 59-3. Diferiți centri din trunchiul cerebral ai căror neuroni secretă diverse substanțe neurotransmițătoare (specificate în paranteze). Acești neuroni trimit semnale de control, ascendent spre diencefal și cerebrum și descendent către măduva spinării.

creierul uman care determină activarea a patru sisteme neurohormonale, cele trei discutate deja la șobolan și încă unul, *sistemul colinergic.* Câteva din funcțiile specifice ale acestor sisteme sunt:

1. *Locus ceruleus și sistemul noradrenergic.* Locus ceruleus este o arie mică localizată posterior, la joncțiunea dintre punte și mezencefal. Fibrele nervoase cu originea în această arie se răspândesc difuz în creier, după cum este ilustrat în partea superioară a **Figurii 59-2,** și secretă *noradrenalină.* În general, noradrenalina are efecte stimulatoare, determinând creșterea activității cerebrale. În anumite arii cerebrale exercită însă un efect inhibitor datorită receptorilor inhibitori prezenți la nivelul anumitor sinapse neuronale. În Capitolul 60 este descris modul în care acest sistem joacă probabil un rol important în producerea viselor, conducând la un tip de somn numit somn cu mișcări oculare rapide *(REM, rapid eye movement).*
2. *Substanța neagră și sistemul dopaminergic.* Substanța neagră a fost discutată în Capitolul 57 în legătură cu ganglionii bazali. Este localizată anterior în regiunea superioară a mezencefalului, iar neuronii săi trimit terminații nervoase mai ales la nucleul caudat și putamen din emisferele cerebrale, unde secretă *dopamină.* Și alți neroni localizați în regiunile adiacente secretă dopamină, dar axonii acestora ajung în arii mai ventrale ale creierului, în special la hipotalamus și sistemul limbic. Se crede că dopamina acționează ca neurotransmițător inhibitor în ganglionii bazali, dar în alte arii ale creierului este posibil excitator. De asemenea, trebuie reamintit din Capitolul 57 că distrugerea neuronilor dopaminergici din substanța neagră reprezintă cauza principală a bolii Parkinson.
3. *Nucleii rafeului și sistemul serotoninergic.* În regiunea mediană a punții și bulbului se află câțiva nuclei subțiri numiți nucleii rafeului. Mulți dintre neuronii acestei zone secretă *serotonină.* Axonii acestor neuroni ajung în principal la diencefal și doar în număr mic la cortexul cerebral; alți neuroni ai nucleilor rafeului trimit axoni descendent către măduva spinării. Serotonina secretată la nivelul terminațiilor nervoase din măduvă are capacitatea de a suprima durerea, aspect discutat în Capitolul 49. Serotonina eliberată în diencefal și emisferele cerebrale are aproape sigur un rol inhibitor esențial în inducerea somnului normal, așa cum se va vedea în Capitolul 60.
4. *Neuronii gigantocelulari din aria reticulată excitatorie și sistemul colinergic.* S-a discutat anterior despre neuronii gigantocelulari (*celule gigante*) din aria

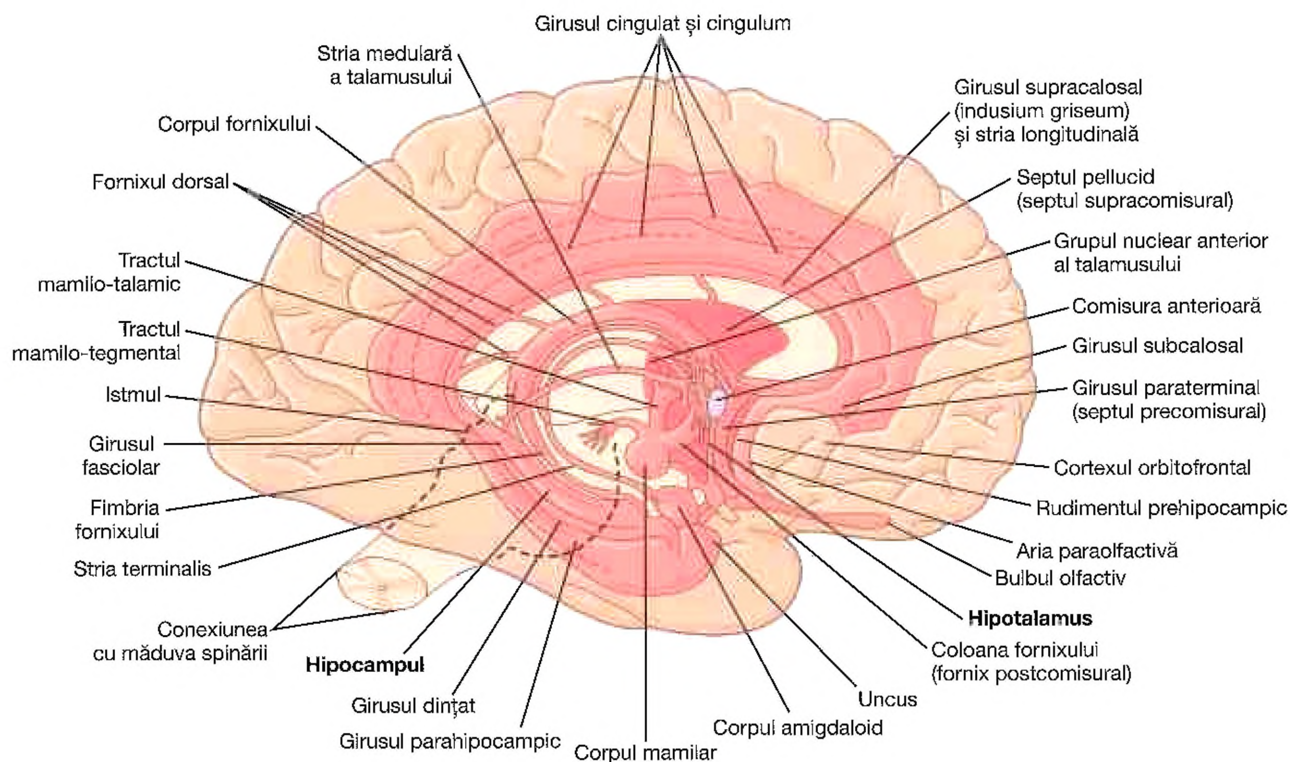


Figura 59-4. Anatomia sistemului limbic, reprezentat prin aria de culoare roz închis. *(Modificat după Warwick R, Williams PL: Gray's Anatomy, 35th ed. London: Longman Group Ltd, 1973.)*

reticulată excitatorie din punte și mezencefal. Fibrele provenite de la acești neuroni giganți se ramifică imediat în două ramuri, una cu traiect ascendent către regiunile superioare ale creierului, iar cealaltă cu traiect descendent prin tracturile reticulospinale către măduva spinării. Neurohormonul secretat la nivelul terminațiilor acestor fibre este *acetilcolina*. Acetilcolina acționează ca neurotransmițător excitator. Activarea acestor neuroni colinergici conduce la o stare acută de trezire și de stimulare a sistemului nervos.

Alți neurotransmițători și substanțe neurohormonale secretate la nivel cerebral. Există și alte substanțe cu rol de neurohormoni care acționează fie la nivelul unor sinapse specifice, fie prin eliberarea în fluidele cerebrale: enkefaline, acidul gama-aminobutiric, glutamatul, vasopresina, hormonul adrenocorticotrop, hormonul stimulator al melanocitelor α (α-MSH), neuropeptidul-Y (NPY), adrenalina, histamina, endorfine, angiotensina II și neurotensina. Astfel, există multiple sisteme neurohormonale la nivel cerebral, iar fiecare deține un rol specific în controlul anumitor funcții cerebrale.

SISTEMUL LIMBIC

Cuvântul "limbic" înseamnă "de graniță". La origine, termenul "limbic" a fost utilizat pentru a descrie structurile din jurul regiunilor bazale ale emisferelor cerebrale. Pe măsură ce s-au acumulat mai multe informații despre funcțiile acestui sistem, termenul *sistem limbic* s-a extins și cuprinde întregul circuit neuronal care controlează comportamentul emoțional și impulsurile motivaționale.

O componentă principală a sistemului limbic este *hipotalamusul*, cu structurile sale asociate. Alături de rolul lor în controlul comportamentului, aceste arii intervin în controlul mai multor funcții interne ale organismului, precum: temperatura corporală, osmolalitatea fluidelor, precum și impulsul de a mânca și de a bea și controlul greutății corporale. Aceste funcții interne sunt numite global *funcții vegetative* ale creierului, iar controlul lor este strâns corelat cu comportamentul.

ANATOMIA FUNCȚIONALĂ A SISTEMULUI LIMBIC; POZIȚIA CENTRALĂ A HIPOTALAMUSULUI

În **Figura 59-4** sunt prezentate structurile anatomice ale sistemului limbic, care alcătuiesc un complex de elemente interconectate, aflate la baza creierului. În partea centrală a acestor structuri este localizat *hipotalamusul* - o formațiune extrem de mică - dar care din punct de vedere fiziologic este unul din elementele cele mai importante ale sistemului limbic. **Figura 59-4** prezintă schematic poziția cheie a hipotalamusului în cadrul sistemului limbic, în jurul lui fiind ilustrate celelalte structuri subcorticale ale sistemului limbic: *septum, aria paraolfactivă, nucleul anterior al talamusului, porțiuni ale ganglionilor bazali, hipocampul* și *amigdala*.

În jurul ariilor limbice subcorticale se află *cortexul limbic*, reprezentat pe fiecare din cele două emisfere cerebrale de un inel de scoarță cerebrală care (1) începe în *aria*

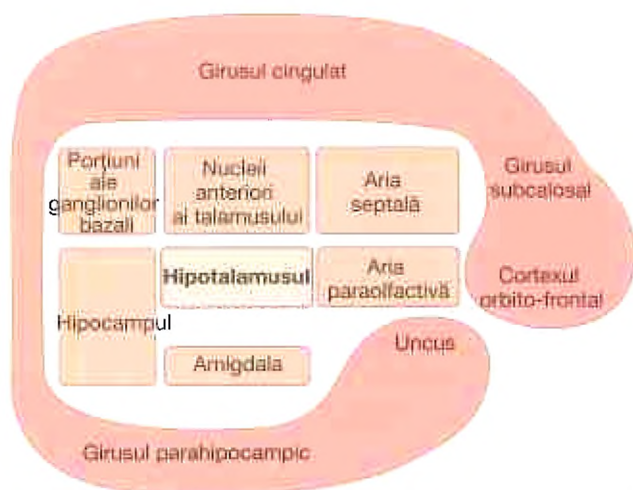


Figura 59-5. Sistemul limbic, cu reprezentarea poziției centrale a hipotalamusului.

orbito-frontală, pe suprafața ventrală a lobilor frontali, (2) se extinde ascendent în *girusul subcalosal*, (3) apoi deasupra vârfului corpului calos, spre fața medială a emisferei cerebrale în *girusul cingulat* și, în final, (4) trece posterior de corpul calos și descendent pe suprafața ventro-medială a lobului temporal către *girusul parahipocampic* și *uncus*.

Astfel, pe suprafețele medială și ventrală ale fiecărei emisfere cerebrale se află un inel cortical alcătuit din *paleocortex* și care înconjoară un grup de structuri profunde cu rol în controlul comportamentului și emoțiilor în general. Acest inel de cortex limbic funcționează ca o cale de comunicare și de asociere bidirecțională între *neocortex* și structurile limbice mai profunde.

Multe din funcțiile comportamentale care își au originea în hipotalamus și în alte structuri limbice sunt mediate și prin intermediul nucleilor reticulați din trunchiul cerebral și nucleii asociați lor. În Capitolul 56 s-a subliniat faptul că stimularea porțiunii excitatorii a acestei formațiuni reticulate poate produce un nivel ridicat de excitabilitate cerebrală precum și creșterea excitabilității majorității sinapselor măduvei spinării. În Capitolul 61 se va vedea că majoritatea impulsurilor hipotalamice care modulează activitatea sistemului nervos vegetativ sunt transmise și prin nucleii sinaptici localizați în trunchiul cerebral.

O cale de comunicare importantă între sistemul limbic și trunchiul cerebral este *fasciculul prozencefalic medial* care se întinde din regiunile septală și orbitofrontală ale cortexului cerebral, în sens descendent, prin centrul hipotalamusului, către formațiunea reticulată a trunchiului cerebral. Acest fascicul conține fibre cu traiect bidirecțional, formând o cale principală de comunicare. O a doua cale de comunicare se realizează prin fascicule scurte între formațiunea reticulată a trunchiului cerebral, talamus, hipotalamus și majoritatea celorlalte arii adiacente de la baza creierului.

HIPOTALAMUSUL - CENTRUL PRINCIPAL DE CONTROL AL SISTEMULUI LIMBIC

Hipotalamusul, în ciuda volumului său mic, de numai câțiva centimetri cubi (cântărind doar aproximativ 4 grame), conține căi de comunicare bidirecționale cu toate nivelurile sistemului limbic. Astfel, hipotalamusul și structurile sale adiacente trimit impulsuri eferente în trei direcții: (1) posterior și descendent către trunchiul cerebral, în special în ariile reticulate ale mezencefalului, punții și bulbului, iar de la aceste arii, prin nervii periferici ai sistemului nervos vegetativ; (2) ascendent către majoritatea ariilor superioare ale diencefalului și emisferelor cerebrale, în special către talamusul anterior și porțiunile limbice ale cortexului cerebral; și (3) în infundibulul talamic, pentru a controla total sau parțial majoritatea funcțiilor secretorii ale lobilor anterior și posterior ai hipofizei.

Astfel, hipotalamusul, care reprezintă mai puțin de 1% din masa creierului, este una din cele mai importante arii de control al sistemului limbic. Controlează majoritatea funcțiilor vegetative și endocrine ale organismului și multe aspecte ale comportamentului emoțional.

CONTROLUL HIPOTALAMIC AL FUNCȚIILOR VEGETATIVE ȘI ENDOCRINE

Mecanismele hipotalamice care controlează funcțiile multiple ale organismului sunt atât de importante încât vor fi discutate pe parcursul mai multor capitole din această carte. De exemplu, rolul hipotalamusului în reglarea presiunii arteriale este discutat în Capitolul 18, rolul în mecanismul setei și în conservarea depozitelor de apă în Capitolul 30, rolul în reglarea apetitului și consumului de energie în Capitolul 72, rolul în reglarea temperaturii în Capitolul 74 și influența asupra controlului endocrin în Capitolul 76. Pentru a ilustra organizarea hipotalamusului ca o unitate funcțională, în continuare sunt rezumate cele mai importante din funcțiile sale vegetative și endocrine.

În **Figurile 59-6** și **59-7** sunt prezentate secțiuni (sagitală și coronală) mărite ale hipotalamusului. Analizând aceste imagini, în **Figura 59-6** se observă multitudinea de activități care sunt stimulate sau inhibate atunci când sunt excitați nucleii hipotalamici corespunzători. În plus față de centrii prezentați în **Figura 59-6**, de fiecare parte a hipotalamusului există câte o *arie laterală hipotalamică* extinsă (prezentată în **Figura 59-7**). Ariile laterale sunt deosebit de importante în controlul setei, foamei și al multor impulsuri emoționale.

În analiza acestor diagrame trebuie ținut cont de faptul că delimitarea ariilor care influențează diferite activități specifice nu este atât de exactă pe cât reiese din aceste figuri. De asemenea, nu se știe dacă efectele menționate în aceste imagini sunt consecința stimulării unor nuclei de control specifici, sau dacă sunt numai rezultatul activării unor fibre aferente sau eferente ale altor nuclei cu localizare diferită. Ținând cont de acestea, în continuare este prezentată o descriere generală a funcțiilor vegetative și de control ale hipotalamusului.

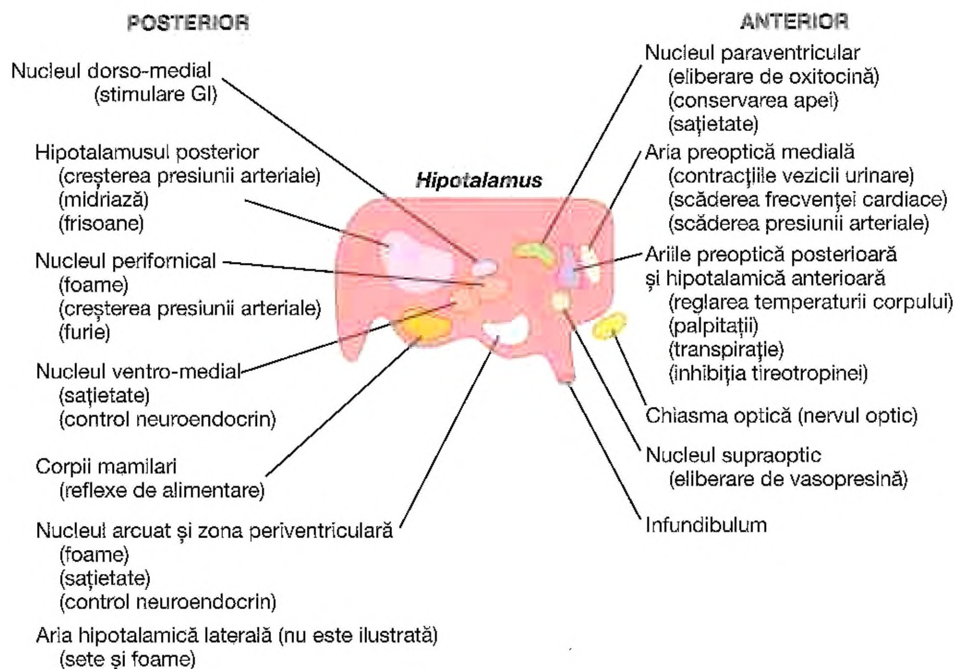


Figura 59-6. Centrii de control ai hipotalamusului (vedere sagitală).

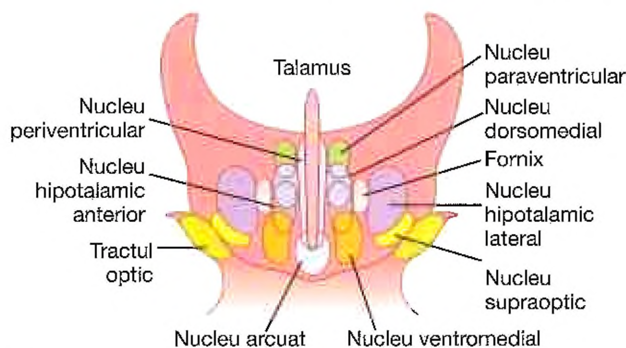


Figura 59-7. Vedere coronală a hipotalamusului, cu ilustrarea poziției medio-laterale a nucleilor hipotalamici.

Reglarea cardiovasculară. Stimularea diferitelor arii ale hipotalamusului poate produce multe efecte neurogene asupra sistemului cardiovascular, printre care modificări ale presiunii arteriale și ale frecvenței cardiace. În general, stimularea porțiunilor *posterioară* și *laterală* ale *hipotalamusului* crește presiunea arterială și frecvența cardiacă, în timp ce stimularea *ariei preoptice* are efecte opuse, determinând scăderea frecvenței cardiace și a presiunii arteriale. Aceste efecte sunt transmise în special prin intermediul centrilor de control cardiovascular specifici din regiunile reticulate ale punții și bulbului.

Reglarea temperaturii corpului. Porțiunea anterioară a hipotalamusului, mai ales *aria preoptică*, este responsabilă pentru reglarea temperaturii corporale. Creșterea temperaturii fluxului sangvin prin această arie amplifică activitatea neuronilor sensibili la temperatură, în timp ce scăderea temperaturii le reduce activitatea. De altfel, aceste mecanisme ce reglează creșterea și scăderea temperaturii corporale vor fi discutate în Capitolul 74.

Reglarea balanței hidrice a organismului. Hipotalamusul reglează balanța hidrică în două moduri: (1) prin inducerea senzației de sete, care va determina animalul sau omul să bea apă și (2) prin controlul excreției de apă în urină. Aria numită *centrul setei* este localizată în hipotalamusul lateral. Atunci când electroliții din fluidele de la nivelul centrului setei sau din arii învecinate devin prea concentrați, animalul va resimți dorința intensă de a bea apă; va căuta cea mai apropiată sursă de apă și va bea suficientă pentru a restabili concentrația normală a electroliților din centrul hipotalamic al setei.

Controlul excreției renale de apă este exercitat în special la nivelul *nucleilor supraoptici.* Creșterea excesivă a concentrației lichidelor organismului determină stimularea neuronilor din nucleii supraoptici. Fibrele nervoase de la acești neuroni au traiect descendent, prin infundibulul hipotalamusului, până la glanda hipofiză posterioară, unde terminațiile nervoase secretă *hormonul antidiuretic* (numit și *vasopresină*). Acest hormon este apoi absorbit în sânge și transportat la rinichi unde acționează asupra ductelor colectoare producând creșterea reabsorbției de apă. Acest mecanism reduce pierderea de apă prin urină dar menține excreția de electroliți, scăzând astfel concentrația fluidelor organismului înapoi la normal. Aceste funcții au fost prezentate în Capitolul 29.

Reglarea contractilității uterine și a ejecției laptelui. Stimularea *nucleilor paraventriculari* determină secreția hormonului *oxitocină* de către neuronii de la acest nivel. Acest hormon produce creșterea contractilității uterului precum și contracția celulelor mioepiteliale perialveolare mamare, având ca efect evacuarea laptelui prin mamelon.

La sfârșitul sarcinii sunt secretate cantități foarte mari de oxitocină, iar această secreție contribuie la declanșarea contracțiilor care vor duce la expulzia fătului. După aceea, de fiecare dată când sugarul este alăptat, de la nivelul mamelonului se transmite un semnal reflex către hipotalamusul posterior. Acest reflex va induce eliberarea de oxitocină, al cărei efect în acest caz va fi contracția ductelor alveolare urmată de ejecția laptelui, astfel încât sugarul se poate hrăni. Aceste funcții sunt discutate în Capitolul 83.

Reglarea aportului alimentar și a activității gastrointestinale. Stimularea experimentală la animale a unor arii ale hipotalamusului provoacă foame intensă, un apetit vorace și dorința nestăvilită de a căuta hrană. Una din ariile asociate cu foamea este *aria hipotalamică laterală.* Lezarea acestei arii bilateral face ca animalul să piardă dorința de a mânca, iar uneori se ajunge la deces prin înfometare, așa cum se va discuta în Capitolul 72.

Un centru care suprimă senzația de foame, numit *centrul sațietății*, este localizat în *nucleii ventromediali.* Stimularea electrică experimentală a centrului sațietății la animal în timp ce acesta se alimentează determină întreruperea imediată a ingestiei, urmată de indiferență totală față de mâncare. În schimb, dacă această arie este distrusă bilateral, animalul nu se mai satură; în schimb, centrii hipotalamici ai foamei devin hiperactivi și animalul va avea un apetit vorace, ceea ce va conduce în cele din urmă la obezitate extremă. *Nucleul arcuat* al hipotalamusului conține cel puțin două tipuri de neuroni care, atunci când sunt stimulați, determină fie apetit crescut, fie apetit scăzut. O altă arie a hipotalamusului implicată în controlul general al activității gastrointestinale este reprezentată de *corpii mamilari* care controlează, cel puțin parțial, tiparele multor reflexe alimentare cum ar fi lingerea buzelor și deglutiția.

Controlul hipotalamic al secreției hormonilor hipofizei anterioare. Stimularea unor arii hipotalamice determină stimularea secreției de hormoni specifici la nivelul hipofizei anterioare. Acest subiect este discutat în detaliu în Capitolul 75 în legătură cu controlul neuronal al glandelor endocrine. Pe scurt, mecanismele de bază implicate sunt următoarele: sângele care irigă lobul anterior al hipofizei străbate inițial partea inferioară a hipotalamusului și apoi sinusurile vasculare ale hipofizei anterioare. Pe măsură ce sângele străbate hipotalamusul, înainte de a ajunge în hipofiza anterioară, în sânge sunt secretați *hormoni* specifici *eliberatori* și *inhibitori* de către diferiți nuclei hipotalamici. Acești hormoni sunt apoi transportați prin sânge la adenohipofiză, unde acționează asupra celulelor glandulare și controlează eliberarea hormonilor specifici.

Rezumat. Diferite arii ale hipotalamusului controlează funcțiile vegetative și endocrine. Funcțiile acestor arii nu sunt complet înțelese, așa încât explicațiile oferite anterior privind rolurile specifice ale diferitelor arii hipotalamice sunt doar o tentativă.

FUNCȚIILE COMPORTAMENTALE ALE HIPOTALAMUSULUI ȘI ALE STRUCTURILOR LIMBICE ASOCIATE

Efectele produse de stimularea hipotalamusului. Alături de funcțiile vegetative și endocrine ale hipotalamusului, stimularea sau lezarea hipotalamusului au deseori efecte profunde asupra comportamentului emoțional atât la animale cât și la om. Câteva din efectele comportamentale ale stimulării sunt următoarele:

1. Stimularea *hipotalamusului lateral* nu produce doar foame și sete, așa cum s-a discutat anterior, ci și o creștere a nivelului general de activitate la animale, conducând uneori la manifestări de furie și atac, așa cum se va vedea ulterior.
2. Stimularea *nucleului ventromedial* și a ariilor din jur produce în principal efecte opuse celor determinate de stimularea hipotalamusului lateral – adică, *senzație de sațietate, scăderea aportului alimentar* și *o stare de calm.*
3. Stimularea unei *zone subțiri din nucleii periventriculari,* localizată imediat adiacent de ventriculul III (sau stimularea ariei cenușii centrale a mezencefalului, care se află în continuarea acestei porțiuni a hipotalamusului) determină *reacții de frică* și *pedeapsă.*
4. *Comportamentul sexual* poate fi stimulat din mai multe arii ale hipotalamusului, în special din ariile situate cel mai anterior sau cel mai posterior.

Efectele determinate de leziuni hipotalamice. Leziunile hipotalamusului determină în general efecte opuse celor produse de stimulare. De exemplu:

1. Leziunile bilaterale ale hipotalamusului lateral vor scădea aportul de lichide și alimente aproape de zero, conducând deseori la înfometare până la deces. Aceste leziuni provoacă și *pasivitate* extremă la animal, cu pierderea majorității impulsurilor.
2. Leziunile bilaterale ale ariilor ventromediale ale hipotalamusului determină în general efecte opuse celor provocate de leziunile hipotalamusului lateral: aport excesiv de lichide și alimente, hiperactivitate și frecvent crize de furie extremă declanșate de cele mai mici provocări.

Stimularea sau lezarea altor regiuni ale sistemului limbic, ale amigdalei, ariei septale și nucleilor mezencefalici, determină frecvent efecte similare cu cele produse de stimularea sau lezarea hipotalamusului. În continuare sunt discutate detaliat unele dintre aceste efecte.

FUNCȚIA DE "RECOMPENSĂ" ȘI "PEDEAPSĂ" A SISTEMULUI LIMBIC

Din detaliile discutate anterior este deja evident că unele structuri limbice sunt implicate în special în latura *afectivă* a prelucrării informațiilor senzoriale – mai precis, dacă acestea sunt *plăcute* sau *neplăcute*. Aceste calități afective mai sunt numite *recompensă* și *pedeapsă* ori *satisfacție* și *aversiune*. Stimularea electrică a anumitor arii limbice produce plăcere sau satisfacție animalului, în timp ce stimularea electrică a altor regiuni produce teroare, durere, frică, apărare, reacții de fugă/evitare și toate celelalte sentimente asociate pedepsei. Gradul de stimulare a acestor două sisteme de răspuns opuse afectează foarte mult comportamentul animalului.

CENTRII RECOMPENSEI

În studiile experimentale pe maimuțe au fost utilizați stimuli electrici pentru a cartografia centrii cerebrali ai recompensei și pedepsei. Tehnica utilizată a constat în implantarea unor electrozi în diferite arii ale creierului, dând posibilitatea animalului să stimuleze acea arie prin apăsarea unei manete care realizează contactul electric cu un stimulator. Dacă stimularea unei anumite arii îi produce animalului sentimentul de recompensă, acesta va apăsa pe manetă în mod repetat, uneori de sute sau chiar de mii de ori pe oră. Mai mult, dacă i se oferă posibilitatea să aleagă între a mânca ceva plăcut și a stimula centrul recompensei, animalul va alege adesea stimularea electrică.

Prin utilizarea acestei proceduri s-a descoperit că centrii principali ai recompensei sunt localizați *de-a lungul fasciculului prozencefalic medial*, în special *în nucleii lateral și ventromedial din hipotalamus*. Este paradoxal faptul că nucleul lateral poate fi inclus printre centrii recompensei – fiind chiar unul dintre cei mai potenți – deoarece stimulii intenși aplicați la acest nivel pot provoca furie. Însă acest fapt este valabil pentru multe arii, la nivelul cărora aplicarea unui stimul de intensitate redusă oferă sentimentul de recompensă, iar aplicarea unui stimul puternic induce senzația de pedeapsă. Centrii recompensei mai puțin potenți, care sunt probabil secundari celor principali situați în hipotalamus, se găsesc în septum, amigdală, anumite arii ale talamusului și ganglionilor bazali și se extind descendent către tegmentul bazal al mezencefalului.

Centrii pedepsei (cu rol în efectele punitive)

Dispozitivul de stimulare prezentat anterior poate fi de asemenea configurat astfel încât stimulul să fie permanent, *cu excepția* perioadelor în care este apăsată maneta. În acest caz, animalul nu va apăsa maneta pentru a opri stimulul atunci când electrodul este introdus în una din ariile recompensei; dar atunci când electrodul este plasat în alte arii, animalul învață imediat să-l decupleze. Stimularea acestor arii la animal induce toate manifestările asociate cu senzația de neplăcere, frică, teroare, durere, pedeapsă și chiar boală.

Prin această tehnică s-a descoperit că ariile punitive și cu tendință de evitare care produc cele mai intense reacții sunt localizate în substanța cenușie centrală din jurul apeductului Sylvius din mezencefal, care se prelungesc ascendent în zonele periventriculare ale hipotalamusului și talamusului. Ariile pentru pedeapsă care produc reacții mai puțin intese sunt localizate în anumite zone din amigdală și hipocamp. Este interesant faptul că stimularea centrilor pedepsei poate inhiba, deseori complet, centrii recompensei și plăcerii, demonstrând că *pedeapsa și frica au prioritate față de plăcere și recompensă.*

Asocierea dintre furie și centrii pedepsei

Un tipar emoțional bine studiat care implică centrii pedepsei din hipotalamus și din alte structuri limbice este *tiparul furiei*, descris în continuare.

Stimularea *intensă* a centrilor cerebrali ai pedepsei, în special cei din *zona periventriculară a hipotalamusului* și din *hipotalamusul lateral*, provoacă la animal (1) adoptarea unei poziții de apărare, (2) își scoate ghearele, (3) ridică apoi coada, (4) sâsâie, (5) scuipă, (6) mârâie și (7) prezintă piloerecție, ochi larg deschiși și pupile dilatate. Mai mult, cea mai mică provocare declanșează imediat la atac sălbatic. Acest comportament este asemănător cu cel la care ne așteptăm din partea unui animal care a fost pedepsit sever, fiind un tipar comportamental numit *furie*.

Din fericire, la animalul normal, fenomenul de furie este ținut sub control, în special prin semnale inhibitorii provenite din nucleii ventromediali ai hipotalamusului. În plus, unele porțiuni ale hipocampului și ale cortexului limbic anterior, mai ales din porțiunea anterioară a girusului cingulat și girusul subcalosal, contribuie la suprimarea furiei.

Pasivitate și blândețe. Atunci când sunt stimulați centrii recompensei, apar tiparele de comportament emoțional diametral opuse: pasivitate și blândețe.

IMPORTANȚA RECOMPENSEI ȘI PEDEPSEI ASUPRA COMPORTAMENTULUI

Aproape toate acțiunile noastre au legătură, într-un fel sau altul, cu recompensa și pedeapsa. Dacă facem ceva care este recompensat, vom continua să-l facem; dacă este pedepsit, vom înceta să-l repetăm. Din acest motiv, centrii recompensei și pedepsei constituie negreșit unul din cele mai puternice sisteme de control al activităților fizice, impulsurilor, aversiunilor și motivațiilor.

Efectele tranchilizantelor asupra centrilor recompensei și pedepsei. Administrarea unui tranchilizant, de exemplu clorpromazină, inhibă de obicei atât centrii recompensei cât și pe cei ai pedepsei, scăzând astfel reactivitatea afectivă a animalului. De aceea, se presupune că acțiunea tranchilizantelor în stările psihotice

constă în inhibarea multor arii comportamentale importante ale hipotalamusului și regiunilor asociate din sistemul limbic.

Importanța recompensei și pedepsei în învățare și memorie – adaptare versus consolidare

Experimentele pe animale au arătat că o experiență senzorială care nu produce nici recompensă nici pedeapsă are mici șanse să fie reținută. Înregistrările electrice ale activității cerebrale arată că un stimul senzorial care nu a mai fost trăit anterior excită aproape întotdeauna multiple arii din cortexul cerebral. Însă, dacă experiența senzorială respectivă nu produce nici sentimentul de recompensă nici pe cel de pedeapsă, repetarea de foarte multe ori a stimulului va conduce la dispariția aproape completă a răspunsului cerebral cortical – cu alte cuvinte, animalul *se obișnuiește* cu acest stimul senzorial particular și ca urmare îl ignoră.

Dacă stimulul nu este indiferent ci *produce* senzație de recompensă sau pedeapsă, răspunsul cerebral cortical devine progresiv tot mai intens pe măsură ce stimulul este repetat, în loc să fie atenuat, și în acest caz se spune că răspunsul este *întărit*. Animalul formează amintiri foarte puternice ale senzațiilor de recompensă sau pedeapsă, dar în schimb dezvoltă obișnuință (adaptare) față de stimulii senzoriali indiferenți.

Este evident că centrii recompensei și pedepsei din sistemul limbic au rol în selectarea informațiilor învățate, astfel încât peste 99% din informații sunt neglijate, iar mai puțin de 1% sunt selectate pentru a fi reținute.

FUNCȚIILE SPECIFICE ALE ALTOR REGIUNI ALE SISTEMULUI LIMBIC

FUNCȚIILE HIPOCAMPULUI

Hipocampul este porțiunea alungită a cortexului cerebral care se pliază către interior pentru a forma suprafața ventrală a celei mai mari porțiuni interne a ventriculului lateral. O extremitate a hipocampului este adiacentă nucleilor amigdaloizi, iar de-a lungul marginii sale laterale hipocampul fuzionează cu girusul parahipocampic, situat pe fața externă ventromedială a lobului temporal.

Hipocampul (și structurile adiacente ale lobilor temporal și parietal, denumite împreună *formațiunea hipocampică*) prezintă conexiuni numeroase, majoritatea indirecte, cu multe porțiuni ale cortexului cerebral, la fel și cu structurile bazale ale sistemului limbic – amigdala, hipotalamusul, septum și corpii mamilari. Aproape orice tip de stimul senzorial produce activarea a cel puțin unei porțiuni din hipocamp, iar acesta la rândul său trimite numeroase impulsuri eferente către talamusul anterior, hipotalamus și alte regiuni ale sistemului limbic, în special prin intermediul *fornixului*, o cale de comunicare principală. Astfel, hipocampul este un canal suplimentar prin care impulsurile senzoriale aferente pot iniția reacții comportamentale în diferite scopuri. Ca și în cazul altor structuri ale sistemului limbic, stimularea diferitelor arii ale hipocampului poate produce aproape orice tipar comportamental cum ar fi plăcerea, furia, pasivitatea sau dorința sexuală excesivă.

O altă caracteristică a hipocampului este aceea că poate deveni hiperexcitabil. De exemplu, stimulii electrici de mică intensitate pot declanșa crize epileptice focale în arii mici ale hipocampului. Aceste convulsii persistă de cele mai multe ori câteva secunde după încetarea stimulului, ceea ce sugerează că hipocampul poate genera impulsuri eferente prelungite, chiar și în condiții normale de funcționare. În timpul crizelor convulsive cu origine în hipocamp, persoana trăiește experiențe psihomotorii diferite, inclusiv olfactive, vizuale, auditive, tactile și alte tipuri de halucinații care nu pot fi suprimate atât timp cât criza persistă, chiar dacă persoana nu-și pierde cunoștința și știe că aceste halucinații nu sunt reale. Hiperexcitabilitatea hipocampului este cauzată probabil de faptul că la nivelul lui cortexul este diferit față de restul zonelor corticale, având în anumite arii numai trei straturi neuronale și nu șase straturi ca în restul cortexului.

Rolul hipocampului în procesul de învățare

Amnezia anterogradă după îndepărtarea bilaterală a hipocampului. Pentru a trata epilepsia, în câteva cazuri s-a practicat o intervenție chirurgicală prin care pacienților le-au fost îndepărtate bilateral unele porțiuni ale hipocampului. Acești indivizi își pot aminti satisfăcător majoritatea lucrurilor învățate anterior. Însă își pierd capacitatea de a învăța orice informație nouă dacă aceasta se bazează pe simbolismul verbal. Practic, adeseori nu mai pot reține nici numele persoanelor cu care vin în contact zi de zi. Însă își mai pot aminti, pentru scurt timp, fracțiuni din activitățile lor. Astfel, ei conservă memoria de scurtă durată (câteva secunde până la aproximativ un minut sau două), dar capacitatea de a forma amintiri care să dureze mai mult de câteva minute este abolită complet sau aproape complet. Acest fenomen numit *amnezie anterogradă* a fost discutat în Capitolul 58.

Funcția teoretică a hipocampului în procesul de învățare. Hipocampul a reprezentat inițial o componentă a bulbului olfactiv. La multe din animalele din specii inferioare, această regiune corticală joacă un rol esențial pentru că le permite să aleagă o anumită hrană, să deceleze dacă mirosul unui anumit obiect sugerează pericol sau dacă reprezintă un stimul sexual, toate acestea permițându-i să ia decizii de importanță vitală. Probabil foarte devreme pe parcursul evoluției creierului uman, hipocampul a devenit un mecanism neuronal critic în luarea deciziilor pe baza importanței impulsurilor senzoriale aferente. După ce s-a format această capacitate de luare a deciziilor critice, probabil că celelalte regiuni corticale s-au raportat la hipocamp pentru luarea deciziilor. Astfel, dacă hipocampul apreciază că un semnal aferent este important, atunci informația respectivă va fi reținută și stocată în memorie.

De asemenea o persoană dezvoltă rapid obișnuință la stimuli indiferenți, dar reține cu ușurință orice experiență senzorială care îi produce fie plăcere, fie durere. Dar care este mecanismul prin care se produce acest lucru? S-a sugerat că hipocampul asigură comanda care determină transferul informațiilor din memoria de scurtă durată în memoria de lungă durată - cu alte cuvinte, hipocampul transmite semnale care determină *repetarea mentală de mai multe ori* a unei informații noi până când acesta este stocată în memorie. Indiferent de mecanism, în lipsa hipocampului *consolidarea* memoriei de lungă durată de tip verbal sau de tipul gândirii simbolice este superficială sau nu se realizează deloc.

Funcțiile amigdalei

Amigdala (corpul amigdaloid) este o formațiune alcătuită din numeroși nuclei mici, localizată imediat inferior de cortexul cerebral al polului antero-medial al fiecărui lob temporal. Prezintă numeroase conexiuni bidirecționale cu hipotalamusul precum și cu alte arii din sistemul limbic.

La animalele inferioare, amigdala are rol important în percepția stimulilor olfactivi și în integrarea acestora la nivelul sistemului limbic. În Capitolul 54 s-a subliniat că una din diviziunile principale ale tractului olfactiv se termină în porțiunea amigdalei reprezentată de *nucleii corticomediali*, localizați imediat inferior de cortexul cerebral, în aria olfactivă piriformă a lobului temporal. La ființa umană, o altă porțiune a amigdalei, reprezentată de *nucleii bazolaterali*, a devenit mult mai dezvoltată decât porțiunea olfactivă și deține un rol important în multe activități comportamentale fără legătură cu stimulii olfactivi.

Amigdala primește impulsuri nervoase de la toate regiunile cortexului limbic precum și de la neocortexul lobilor temporali, parietali și occipitali – în special de la ariile de asociație auditivă și vizuală. Datorită acestor multiple conexiuni amigdala a fost numită "fereastra" prin care sistemul limbic percepe locul persoanei în mediul înconjurător. La rândul ei, amigdala transmite impulsuri (1) înapoi către aceleași arii corticale, (2) către hipocamp, (3) către septum, (4) către talamus și (5) în special către hipotalamus.

Efectele stimulării amigdalei. În general, stimularea amigdalei poate determina aproape toate efectele obținute prin stimularea directă a hipotalamusului, precum și altele în plus. Efectele inițiate în amigdală și transmise prin hipotalamus sunt (1) creșterea sau scăderea presiunii arteriale; (2) creșterea sau scăderea frecvenței cardiace; (3) creșterea sau scăderea motilității și secreției gastrointestinale; (4) defecația și micțiunea; (5) midriaza sau, mai rar, mioza; (6) piloerecția; și (7) secreția diverșilor hormoni ai hipofizei anterioare, în special gonadotropinele și hormonul adrenocorticotrop.

Pe lângă aceste efecte mediate de hipotalamus, stimularea amigdalei poate provoca diferite tipuri de mișcări involuntare, de exemplu: (1) mișcările tonice, cum ar fi ridicarea capului sau balansarea corpului; (2) mișcările circulare; (3) ocazional, mișcările clonice ritmice; și (4) diferite tipuri de mișcări asociate cu olfacția și ingestia de hrană, cum ar fi linsul, mestecatul și deglutiția.

În plus, stimularea anumitor nuclei ai amigdalei poate provoca un tipar comportamental de furie, reacție de evitare, pedeapsă, durere intensă și frică, similare tiparului de furie descris la hipotalamus. Stimularea altor nuclei ai amigdalei poate conduce la reacții de recompensă și plăcere.

Nu în ultimul rând, stimularea altor porțiuni ale amigdalei poate declanșa efecte specifice activității sexuale precum erecția, mișcările copulatorii, ejacularea, ovulația, contracția uterină și travaliul prematur.

Efectele ablației bilaterale a amigdalei – sindromul Klüver-Bucy. Dacă la maimuță sunt distruse experimental porțiunile anterioare ale ambilor lobi temporali, această procedură va îndepărta nu doar porțiunile menționate ale cortexului temporal ci și ale amigdalei care sunt localizate în interiorul acestora. În urma ablației vor avea loc modificări ale comportamentului care constituie *sindromul Klüver-Bucy*. La modelul animal, acest sindrom se manifestă prin (1) nu-i este frică de nimic, (2) are o curiozitate extremă legată de orice, (3) uită rapid, (4) are tendința de a introduce totul în gură și încearcă uneori să mănânce obiecte necomestibile și (5) are uneori impulsuri sexuale atât de intense încât încearcă să copuleze cu animale care nu au ajuns la maturitate, animale de același sex sau din alte specii. Deși leziuni similare sunt rar întâlnite la om, persoanele afectate reacționează într-o manieră asemănătoare cu cea observată la maimuțe.

Funcția generală a amigdalei. Amigdala pare să fie regiunea conștientizării comportamentului care operează la un nivel semiconștient. De asemenea, se crede că proiectează la nivelul sistemului limbic starea curentă a individului în raport cu mediul înconjurător și cu propriile gânduri. Pe baza acestor informații, se consideră că amigdala este reponsabilă pentru răspunsul comportamental adecvat fiecărei situații.

Funcția cortexului limbic

Cea mai puțin cunoscută componentă a sistemului limbic este *cortexul limbic*, o structură inelară care înconjoară structurile limbice subcorticale. Cortexul limbic funcționează ca o zonă de tranziție prin care impulsurile sunt transmise atât de la restul cotexului cerebral în sistemul limbic cât și în sens opus. Cu alte cuvinte, cortexul limbic funcționează ca o *arie de asociație cerebrală pentru controlul comportamentului*.

Stimularea diferitelor regiuni ale cortexului limbic nu a oferit o imagine exactă a funcțiilor sale. Totuși, multe tipare comportamentale pot fi activate prin stimularea unor porțiuni specifice ale cortexului limbic. În mod similar, ablația experimentală a unora din ariile cortexului limbic poate provoca modificări persistente în comportamentul animalului, după cum urmează.

Ablația cortexului temporal anterior. Ablația bilaterală a cortexului temporal anterior determină implicit și lezarea amigdalelor, ceea ce duce la apariția sindromului Klüver-Bucy. Animalul dezvoltă în special un comportament de consum: investighează orice și toate obiectele, are impulsuri sexuale intense față de animale nepotrivite sau chiar față de obiecte și nu-i mai este frică de nimic, devenind astfel blând.

Ablația cortexului orbito-frontal posterior. Îndepărtarea bilaterală experimentală a acestei porțiuni la animal va produce adesea insomnie asociată cu neliniște motorie intensă; animalul devine incapabil să mai stea pe loc și se mișcă aproape continuu.

Ablația girusului cingulat anterior și a girusului subcalosal. Acestea reprezintă porțiunile cortexului limbic care realizează comunicarea dintre cortexul cerebral prefrontal și structurile limbice subcorticale. Distrugerea bilaterală a acestor girusuri anulează influența inhibitoare a cortexului prefrontal asupra centrilor furiei din septum și hipotalamus. Animalul va deveni dezinhibat și mai predispus la crize de furie decât în mod normal.

Rezumat. Până când vor deveni disponibile mai multe informații, probabil atitudinea cea mai corectă este aceea de a afirma că regiunile corticale ale sistemului limbic ocupă o poziție intermediară, de asociație între funcțiile ariilor specifice ale cortexului cerebral și cele ale structurilor limbice subcorticale, pentru controlul tiparelor comportamentale. Astfel, cortexul temporal anterior este responsabil în special de comportamentele de asociație gustative și olfactive. La nivelul girusului parahipocampic se realizează asociațiile auditive complexe și asociațiile complexe de idei derivate din aria Wernicke a lobului temporal posterior. În porțiunea mediană și posterioară a cortexului cingulat se presupune că se produc asociațiile comportamentale senzitivo-motorii.

Bibliografie

Bird CM, Burgess N: The hippocampus and memory: insights from spatial processing. Nat Rev Neurosci 9:182, 2008.

Koelsch S: Brain correlates of music-evoked emotions. Nat Rev Neurosci 15:170, 2014.

LeDoux JE: Coming to terms with fear. Proc Natl Acad Sci U S A 111:2871, 2014.

Lumb BM: Hypothalamic and midbrain circuitry that distinguishes between escapable and inescapable pain. News Physiol Sci 19:22, 2004.

Marek R, Strobel C, Bredy TW, Sah P: The amygdala and medial prefrontal cortex: partners in the fear circuit. J Physiol 591:2381, 2013.

Maren S, Phan KL, Liberzon I: The contextual brain: implications for fear conditioning, extinction and psychopathology. Nat Rev Neurosci 14:417, 2013.

Morton GJ, Meek TH, Schwartz MW: Neurobiology of food intake in health and disease. Nat Rev Neurosci 15:367, 2014.

Neves G, Cooke SF, Bliss TV: Synaptic plasticity, memory and the hippocampus: a neural network approach to causality. Nat Rev Neurosci 9:65, 2008.

Pessoa L: On the relationship between emotion and cognition. Nat Rev Neurosci 9:148, 2008.

Pitman RK, Rasmusson AM, Koenen KC, et al: Biological studies of post-traumatic stress disorder. Nat Rev Neurosci 13:769, 2012.

Rogerson T, Cai DJ, Frank A, et al: Synaptic tagging during memory allocation. Nat Rev Neurosci 15:157, 2014.

Roozendaal B, McEwen BS, Chattarji S: Stress, memory and the amygdala. Nat Rev Neurosci 10:423, 2009.

Russo SJ, Murrough JW, Han MH, et al: Neurobiology of resilience. Nat Neurosci 15:1475, 2012.

Russo SJ, Nestler EJ: The brain reward circuitry in mood disorders. Nat Rev Neurosci 14:609, 2013.

Sah P, Faber ES, Lopez De Armentia M, Power J: The amygdaloid complex: anatomy and physiology. Physiol Rev 83:803, 2003.

Sara SJ: The locus coeruleus and noradrenergic modulation of cognition. Nat Rev Neurosci 10:211, 2009.

Ulrich-Lai YM, Herman JP: Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. Nat Rev Neurosci 10:397, 2009.



Stările de activitate cerebrală – somnul, undele cerebrale, epilepsia, psihozele și demența

Toți suntem conștienți de diferitele stări ale activității noastre cerebrale - care includ starea de somn, starea de veghe, stările de excitabilitate extremă - precum și de diversele aspecte ale stării afective, cum sunt bucuria, depresia sau frica. Aceste stări sunt urmarea diverșilor factori activatori și inhibitori, generați în mod obișnuit la nivel cerebral. În Capitolul 59 s-a început prezentarea parțială a acestui subiect în cadrul descrierii sistemelor implicate în activarea unor regiuni extinse ale creierului. Acest capitol cuprinde o trecere în revistă a formelor specifice de activitate cerebrală, începând cu somnul.

SOMNUL

Somnul este definit ca fiind o stare de inconștiență din care persoana poate fi trezită prin stimuli senzoriali sau de altă natură. Trebuie diferențiat de *comă*, care reprezintă o stare de inconștiență din care individul nu poate fi trezit. Există mai multe stadii ale somnului, de la somnul foarte superficial până la somnul foarte profund. Cercetătorii în somnologie împart somnul în două tipuri complet diferite, cu caracteristici distincte, care vor fi prezentate în cele ce urmează.

EXISTĂ DOUĂ TIPURI DE SOMN – SOMNUL CU UNDE LENTE ȘI SOMNUL CU MIȘCĂRI OCULARE RAPIDE

În fiecare noapte, orice persoană trece prin diferitele stadii ale celor două tipuri majore de somn, care alternează (**Figura 60-1**). Aceste două tipuri sunt numite (1) *somnul cu mișcări oculare rapide* (*somn REM* [rapid eye movement]), în care globii oculari prezintă mișcări rapide deși persoana este adormită și (2) *somnul cu unde lente* sau *non-REM* (*NREM*), în care undele cerebrale sunt ample și de frecvență joasă, așa cum vom discuta în continuare.

La adultul tânăr, somnul REM apare în episoade care ocupă aproximativ 25% din durata totală a somnului; fiecare episod reapare, în mod normal, la aproape fiecare 90 de minute. Acest tip de somn nu este atât de odihnitor și frecvent este asociat cu vise intense. Cea mai mare parte a somnului nocturn este de tip unde lente (NREM), acesta fiind somnul profund, odihnitor, care apare în prima oră de somn după ce persoana s-a aflat în stare de veghe pentru mai multe ore.

Somnul REM (paradoxal, desincronizat)

În somnul de noapte normal, puseele de somn REM cu durata de 5-30 de minute apar în medie la fiecare 90 de minute la adultul tânăr. Când individul este foarte somnoros, episoadele de somn REM sunt foarte scurte sau lipsesc. Pe măsură ce persoana se odihnește pe parcursul nopții, durata episoadelor REM crește.

Somnul REM are câteva caracteristici importante:

1. Este o formă activă de somn, asociată de obicei cu vise și mișcări musculare corporale evidente.
2. Persoana este mai dificil de trezit prin stimuli senzoriali decât în timpul somnului profund cu unde lente, însă cu toate acestea trezirea se produce spontan dimineața, în timpul unui episod de somn REM.
3. Tonusul muscular al corpului este foarte scăzut, indicând inhibiția intensă a centrilor spinali pentru controlul muscular.
4. Frecvența cardiacă și cea respiratorie devin de obicei neregulate, aceasta fiind o caracteristică a stării onirice.
5. În ciuda inhibiției extreme a mușchilor periferici, apar mișcări musculare neregulate, alături de mișcările rapide oculare.
6. Activitatea cerebrală este foarte intensă în somnul REM, iar metabolismul cerebral global este crescut cu până la 20%. Electroencefalograma (EEG) arată un tipar de unde cerebrale similar cu cel din starea de veghe. Acest tip de somn este numit și *somn paradoxal* deoarece este un paradox faptul că, deși persoana este adormită, este prezentă o activitate cerebrală marcată.

Pe scurt, somnul REM este un tip de somn în care creierul este destul de activ. Totuși persoana nu este total conștientă de mediul înconjurător, astfel încât starea de somn este menținută.

Somnul cu unde lente

Putem înțelege caracteristicile somnului profund cu unde lente dacă ne amintim ultima dată când am fost în stare de veghe mai mult de 24 de ore, după care s-a instalat somnul profund în prima oră după adormire. Acest somn este deosebit de odihnitor și este asociat cu o scădere atât a tonusului vascular periferic cât și a majorității funcțiilor vegetative ale organismului. De exemplu, apare scăderea cu 10-30% a presiunii arteriale, a frecvenței respiratorii și a ratei metabolismului bazal.

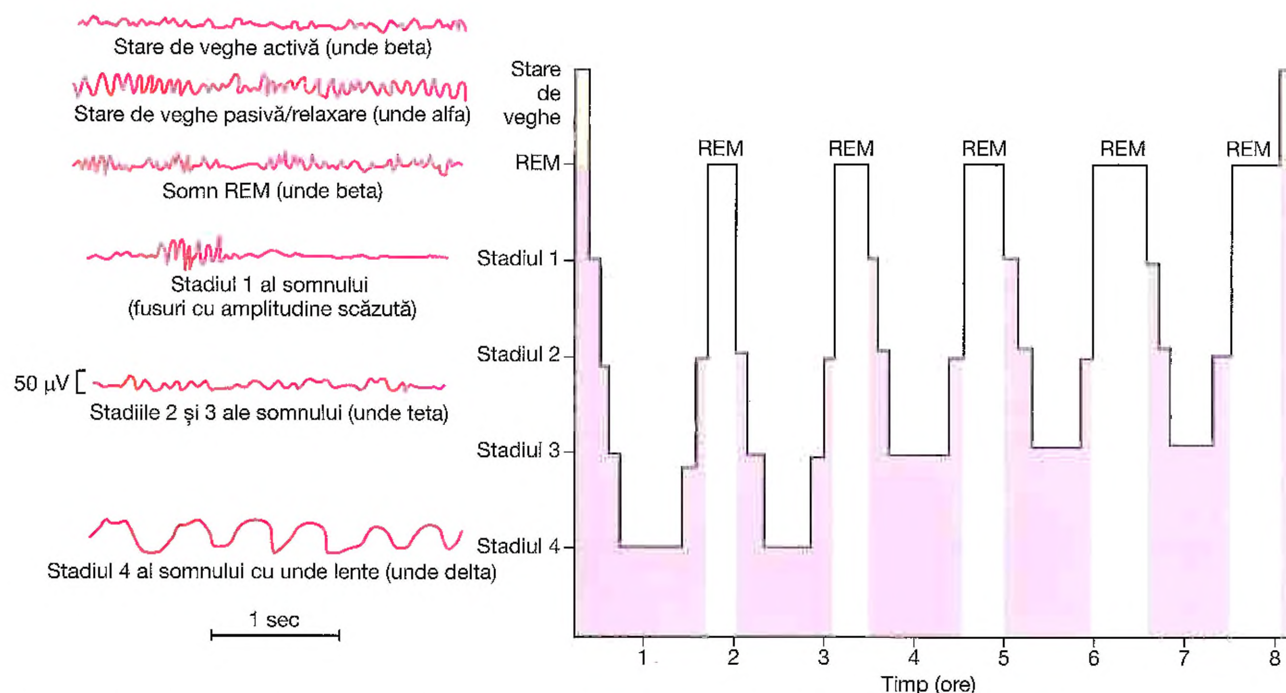


Figura 60-1. Modificarea progresivă a caracteristicilor undelor cerebrale în perioada de stare de veghe activă, în timpul somnului cu mișcări rapide oculare (REM) și în stadiile somnului de la unu la patru.

Deși somnul cu unde lente este numit frecvent "somnul fără vise", uneori în timpul acestuia pot surveni vise sau chiar coșmaruri. Diferența dintre visele care apar în somnul cu unde lente și cele din somnul REM constă în faptul că cel din urmă este asociat cu o activitate mai mare a musculaturii corporale. De asemenea, visele apărute în timpul somnului cu unde lente nu pot fi rememorate, deoarece nu se produce consolidarea lor în memorie.

PRINCIPALELE TEORII ALE SOMNULUI

Somnul este produs de un proces inhibitor activ. Una dintre primele teorii ale somnului considera că ariile excitatorii ale porțiunii superioare a trunchiului cerebral, *sistemul reticulat activator*, obosesc pur și simplu pe parcursul stării de veghe din cursul zilei și drept urmare devin inactive. Un experiment important a schimbat această concepție cu cea actuală, aceea că *somnul este produs de un proces de inhibiție activ*, deoarece s-a descoperit că prin secționarea trunchiului cerebral la nivelul zonei mijlocii a punții, efectul asupra cortexului cerebral este acela că somnul nu se se mai instalează niciodată. Cu alte cuvinte, se pare că există un centru localizat sub nivel mediopontin, necesar pentru inducerea somnului prin inhibarea altor arii cerebrale.

Centrii neuronali, substanțele neuroumorale și mecanismele care induc somnul – un posibil rol specific al serotoninei

Stimularea unor arii specifice ale creierului poate produce un somn cu caracteristici foarte asemănătoare cu cele ale somnului natural. Unele dintre aceste arii sunt enumerate în continuare:

1. Aria cu rol predominant în inducerea somnului natural este reprezentată de *nucleii rafeului din jumătatea inferioară a punții și din bulbul rahidian.* Acești nuclei sunt formați dintr-un strat subțire de neuroni speciali, localizați pe linia mediană. Axonii acestor neuroni se distribuie local în formațiunea reticulată a trunchiului cerebral, precum și ascendent către talamus, hipotalamus, majoritatea ariilor sistemului limbic și chiar până la neocortexul emisferelor cerebrale. În plus, alți axoni au traiect descendent în măduva spinării unde fac sinapsă în coarnele posterioare și inhibă impulsurile senzoriale aferente, inclusiv senzația dureroasă, după cum s-a discutat în Capitolul 49. Multe din terminațiile nervoase ale axonilor neuronilor rafeului secretă *serotonină.* Dacă unui animal i se administrează o substanță care blochează sinteza serotoninei, acesta nu va mai putea dormi în următoarele câteva zile. Din acest motiv se consideră că serotonina este o substanță neurotransmițătoare asociată cu inducerea somnului.
2. Stimularea unor arii din *nucleul tractului solitar* poate de asemenea induce somnul. Acest nucleu este localizat la nivelul bulbului și punții și primește aferențe senzoriale viscerale transmise pe calea nervilor vagi și glosofaringieni.
3. Somnul poate fi indus și prin stimularea unor regiuni din diencefal care cuprind (1) partea rostrală a hipotalamusului, în special aria suprachiasmatică și (2) o arie inconstantă din nucleii difuzi ai talamusului.

Leziunile centrilor care induc somnul pot cauza o stare de veghe persistentă. Leziunile localizate în *nucleii rafeului* determină o stare de veghe persistentă. Acest fenomen se produce și în leziunile bilaterale ale *ariei suprachiasmatice medio-rostrale din hipotalamusul anterior.* În ambele cazuri, nucleii reticulari activatori din mezencefal și porțiunea superioară a punții se pare că nu mai sunt inhibați, ceea ce determină starea de veghe persistentă. S-a întâmplat ca uneori leziunile hipotalamusului anterior să provoace o stare de veghe atât de intensă, încât animalul a murit prin epuizare.

Alte substanțe transmițătoare care ar putea fi asociate cu starea de somn. Experimentele au arătat că lichidul cefalorahidian, sângele și urina animalelor care au fost menținute în stare de veghe timp de câteva zile conțin una sau mai multe substanțe care induc somnul atunci când sunt injectate în sistemul ventricular cerebral al altui animal. O astfel de substanță identificată a fost *peptidul muramyl*, cu greutate moleculară mică, ce se acumulează în lichidul cefalorahidian și în urina animalelor ținute în stare de veghe mai multe zile. Chiar și injectarea unei cantități de ordinul microgramelor din această substanță inductoare a somnului în ventriculul III al unui animal determină instalarea somnului aproape natural în câteva minute și menținerea acestuia timp de câteva ore.

O altă substanță cu efecte similare în inducerea somnului este un nonapeptid izolat din sângele animalelor adormite. Un al treilea factor, a cărui moleculă nu a fost încă identificată, a fost izolat din țesutul neuronal al trunchiului cerebral al animalelor ținute în stare de veghe câteva zile. Este posibil ca starea de veghe persistentă să provoace acumularea progresivă în trunchiul cerebral sau în lichidul cefalorahidian a unuia sau mai multor factori care induc somnul.

Cauza posibilă a somnului REM. Nu se știe de ce somnul cu unde lente este periodic întrerupt prin episoade de somn REM. S-a observat că agoniștii acetilcolinei cresc frecvența apariției somnului REM. Din acest motiv s-a postulat că neuronii mari care secretă acetilcolină, localizați în partea superioară a formațiunii reticulate a trunchiului cerebral, ar putea activa (prin multiplele lor eferențe) mai multe arii cerebrale. Acest mecanism ar putea produce, teoretic, activitatea excesivă care apare în anumite regiuni cerebrale în timpul somnului REM, chiar dacă semnalele nu sunt direcționate corespunzător în creier pentru a induce o stare de veghe conștientă, caracteristică trezirii.

Ciclul somn-veghe

Discuția anterioară a pus în evidență în principal ariile neuronale, transmițătorii și mecanismele asociate somnului; acestea nu explică însă apariția ciclică, reciproc indusă, a ciclului somn-veghe. Nu există la ora actuală nicio explicație definitivă. Cu toate acestea putem sugera următorul mecanism posibil care produce ciclul somn-veghe.

Când centrii somnului *nu* sunt stimulați, nucleii reticulați activatori din mezencefal și regiunea superioară a punții sunt eliberați de inhibiție, ceea ce le permite să se activeze spontan. Această activitate spontană excită la rândul ei atât cortexul cerebral cât și sistemul nervos periferic, ambele trimițând numeroase semnale *de feedback pozitiv* înapoi către aceiași nuclei reticulați activatori, producând o stimulare progresivă. Astfel, odată apărută starea de veghe, aceasta are tendința naturală de a se autoîntreține datorită acestui feedback pozitiv.

Ulterior, după ce creierul rămâne activat mai multe ore, se presupune că se instalează epuizarea neuronilor din sistemul activator. În consecință, ciclul de feedback pozitiv între nucleii reticulați mezencefalici și cortexul cerebral scade, iar centrii somnului sunt activați, efectul lor de inducere a somnului conducând la tranziția rapidă de la starea de veghe la starea de somn.

Această teorie generală poate explica trecerea rapidă de la somn la veghe și invers. Poate explica de asemenea insomnia care apare atunci când mintea unei persoane este preocupată de un gând, precum și trezirea produsă de activitatea fizică.

Neuronii secretori de orexină sunt importanți în veghe și trezire. *Orexina* (numită și *hipocretină*) este produsă de neuronii din hipotalamus care trimit impulsuri aferente excitatorii către diferite arii cerebrale unde sunt prezenți receptorii pentru orexină. Neuronii secretori de orexină au activitatea cea mai intensă în timpul trezirii și sunt aproape inactivi în somnul cu unde lente și în somnul REM. Pierderea semnalizării prin orexină, care poate fi rezultatul unor defecte ale receptorilor pentru orexină sau al distrugerii neuronilor care o produc, determină *narcolepsie*, o tulburare a somnului caracterizată prin somnolență diurnă excesivă și atacuri bruște de somn care pot surveni chiar și atunci când persoana afectată vorbește sau lucrează. Pacienții cu narcolepsie pot suferi și pierderea bruscă a tonusului muscular (*cataplexie*) care poate fi parțială sau suficient de severă pentru a cauza paralizie pe durata atacului. Aceste observații subliniază rolul important al neuronilor secretori de orexină în menținerea stării de veghe, dar contribuția lor la ciclul zilnic normal dintre somn și veghe este neclară.

SOMNUL ARE FUNCȚII FIZIOLOGICE IMPORTANTE

Nu există dubii în ceea ce privește funcțiile importante ale somnului. Este prezent la toate mamiferele, iar după o privare totală de somn apare de obicei o perioadă de somn "imperios" sau "de recuperare"; după o privare selectivă, fie de somn REM fie de somn cu unde lente, apare un rebound al stadiului corespunzător al somnului. Chiar și o reducere ușoară a perioadei de somn timp de câteva zile poate afecta performanțele cognitive și fizice, productivitatea globală și sănătatea persoanei respective. Rolul esențial al somnului în homeostazie este probabil cel mai bine demonstrat de faptul că șobolanii privați de somn timp de 2-3 săptămâni în final vor muri. În ciuda importanței deosebite a somnului, cunoștințele noastre cu privire la motivul pentru care acesta reprezintă o parte esențială a vieții noastre sunt încă limitate.

Somnul produce două tipuri de efecte majore: în primul rând, efecte asupra sistemului nervos și, în al doilea rând, efecte asupra altor sisteme funcționale ale corpului. Efectele asupra sistemului nervos sunt de departe cele mai importante, deoarece la indivizii cu secțiune a măduvei spinării la nivel cervical (astfel încât ciclul somn-veghe nu mai influențează activitatea structurilor situate inferior de nivelul leziunii) nu se constată efecte corporale negative sub acest nivel care să poată fi atribuite direct ciclului somn-veghe.

Astfel, lipsa somnului afectează cu siguranță funcțiile sistemului nervos central. Starea de veghe prelungită este deseori asociată cu funcționarea progresiv deficitară a proceselor mentale și uneori poate determina chiar manifestări comportamentale anormale. Suntem cu toții familiari cu lentoarea crescută în gândire care apare către sfârșitul unei perioade de veghe prelungită și, în plus, dacă persoana este ținută trează în mod forțat, poate deveni iritabilă sau chiar psihotică. Din aceste motive putem concluziona că somnul reface, prin multiple mecanisme, atât nivelul normal al activității cerebrale cât și "echilibrul" dintre diferitele funcții ale sistemului nervos central.

Se consideră că somnul deservește mai multe funcții printre care (1) maturarea neuronală, (2) facilitarea învățării și memorării, (3) procesele cognitive, (4) eliminarea produșilor de metabolism generați de activitatea neuronală a creierului în stare de veghe și (5) conservarea energiei metabolice. Există unele dovezi cu privire la toate aceste funcții, dar acestea au fost puse sub semnul întrebării. Putem afirma cu certitudine că *rolul principal al somnului este de a reface echilibrul natural dintre centrii neuronali.* Totuși, funcțiile fiziologice specifice ale somnului rămân un mister și constituie subiectul multor cercetări.

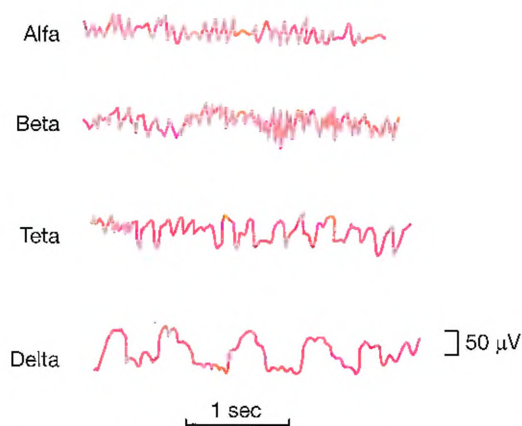


Figura 60-2. Diferitele tipuri de unde cerebrale pe electroencefalograma normală.



Figura 60-3. Înlocuirea ritmului alfa printr-un ritm beta asincron, de amplitudine scăzută, apărut la deschiderea ochilor.

Undele cerebrale

Înregistrările electrice efectuate la suprafața cortexului sau chiar la suprafața exterioară a cutiei craniene au demonstrat că activitatea electrică a creierului este continuă. Atât intensitatea cât și tiparul acestei activități electrice sunt determinate de nivelul de stimulare a diferitelor porțiuni ale creierului în diverse stări de activitate cum ar fi *somnul* sau *starea de veghe* sau în afecțiuni cerebrale cum ar fi *epilepsia* sau *psihozele*. Undele produse de potențialele electrice înregistrate, ilustrate în **Figura 60-2**, sunt numite *unde cerebrale*, iar întreaga înregistrare se numește electroencefalogramă (EEG).

Intensitatea undelor cerebrale înregistrate la suprafața scalpului variază între 0 și 200 microvolți, iar frecvența variază între una la câteva secunde până la 50 pe secundă sau mai mult. Caracteristicile undelor depind de gradul de activitate din regiunile respective ale cortexului cerebral și se modifică semnificativ între diferitele stări de veghe, somn sau comă.

Cea mai mare parte a timpului, undele cerebrale sunt neregulate iar pe EEG nu se poate distinge un tipar specific. În unele momente însă apar anumite tipare distincte, unele dintre ele fiind caracteristice unor anomalii cerebrale specifice cum ar fi epilepsia, care va fi discutată ulterior.

La persoanele sănătoase, majoritatea undelor de pe EEG pot fi clasificate ca unde *alfa, beta, teta* și *delta*, acestea fiind prezentate în **Figura 60-2**.

Undele alfa sunt unde ritmice, cu frecvențe cuprinse între 8 și 13 cicli/sec și sunt prezente pe EEG la aproape toți adulții sănătoși, aflați în stare de veghe relaxată, liniștită. Aceste unde apar cel mai des în regiunea occipitală, dar pot fi înregistrate și în regiunea parietală sau frontală a scalpului. Amplitudinea lor este de obicei de aproximativ 50 microvolți. În timpul somnului, undele alfa dispar.

Dacă atenția unei persoane în stare de veghe este direcționată către o anumită activitate mentală, undele alfa sunt înlocuite prin *unde beta* asincrone, cu frecvență înaltă dar cu amplitudine scăzută. În **Figura 60-3** este prezentat efectul pe care îl are asupra undelor alfa simpla deschidere a ochilor într-o încăpere luminată și apoi închiderea lor. De notat că senzațiile vizuale produc imediat încetarea undelor alfa și înlocuirea lor cu undele beta asincrone, de amplitudine scăzută.

Undele beta au frecvențe cuprinse între 14-80 cicli/sec. Sunt înregistrate mai ales în regiunile parietală și frontală, în timpul unor activități specifice ale acestora.

Undele teta au frecvențe cuprinse între 4-7 cicli/sec. Apar în mod normal în regiunile parietală și temporală la copii dar și la adulți în timpul unor stări de stres, mai ales cele de dezamăgire și frustrare. Undele teta sunt prezente și în multe afecțiuni cerebrale, deseori de natură degenerativă.

Undele delta cuprind toate acele unde de pe EEG cu frecvența sub 3,5 cicli/sec și au de obicei o amplitudine de două până la patru ori mai mare decât majoritatea celorlalte tipuri de unde cerebrale. Apar în somnul foarte profund, în copilărie și la persoanele cu afecțiuni cerebrale organice severe. Se manifestă de asemenea la animalele cu secțiune

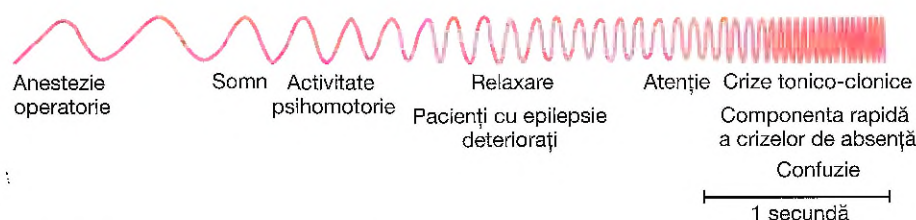


Figura 60-4. Efectul diferitelor grade de activitate cerebrală asupra ritmului bazal al electroencefalogramei.

subcorticală experimentală, la care au fost întrerupte conexiunile cortexului cerebral cu talamusul. Totuși, aceste unde pot apărea în cortex, independent de activitatea din regiunile inferioare ale creierului.

Originea undelor cerebrale

Descărcarea unui singur neuron sau a unei singure fibre nervoase din creier nu va putea fi niciodată înregistrată prin electrozi plasați pe suprafața scalpului. Pentru ca acești electrozi să poată înregistra un semnal, este necesară *descărcarea sincronă* a mii sau chiar milioane de neuroni sau fibre nervoase; numai în această situație, potențialele provenite de la neuroni sau fibre nervoase individuale se vor suma suficient încât să poată fi înregistrate prin cutia craniană. Astfel, intensitatea undelor cerebrale de la nivelul scalpului este determinată, în principal, de numărul de neuroni și fibre nervoase care se descarcă *sincron* și nu de nivelul total al activității electrice a creierului. De fapt, impulsuri nervoase intense *nesincrone* se vor anula reciproc pe înregistrarea undelor cerebrale datorită polarității lor opuse. Acest fenomen este demonstrat în **Figura 60-3** în care se arată că, la închiderea ochilor, se descarcă sincron mai mulți neuroni de la nivelul cortexului cerebral cu o frecvență de aproximativ 12 cicli/secundă, producându-se *undele alfa*. După aceea, la deschiderea ochilor, activitatea cerebrală crește foarte mult, dar semnalele sunt atât de puțin sincronizate încât undele cerebrale aproape se anulează reciproc. Efectul rezultat este reprezentat de apariția unor unde de amplitudine redusă, cu frecvență în general mare dar neregulată, numite *unde beta*.

Originea undelor alfa. Undele alfa *nu* apar la nivelul cortexului cerebral dacă acesta nu are conexiuni cu talamusul. Invers, stimularea stratului nespecific de *nuclei reticulați* din jurul talamusului sau a nucleilor "difuzi" din profunzimea talamusului produce deseori, în sistemul talamocortical, unde electrice cu o frecvență între 8 și 13 cicli pe secundă, care este frecvența obișnuită a undelor alfa. De altfel, se crede că undele alfa rezultă din oscilațiile spontane de feedback din sistemul talamocortical difuz care include probabil și sistemul reticulat activator din trunchiul cerebral. Această oscilație ar putea produce atât periodicitatea undelor alfa cât și activarea sincronă a milioane de neuroni corticali pe parcursul fiecărei unde.

Originea undelor delta. Secționarea tracturilor de fibre cu traiect de la talamus la cortexul cerebral blochează activarea cortexului de către talamus și în consecință duce la dispariția undelor alfa, dar nu determină și abolirea undelor delta corticale. Aceasta indică prezența unui mecanism de sincronizare chiar la nivelul sistemului neuronal cortical - în cea mai mare parte independent de structurile bazale ale creierului - care produce undele delta.

Undele delta apar și în timpul somnului profund cu unde lente, ceea ce sugerează că în acea perioadă cortexul funcționează în mare parte independent de influențele activatoare ale talamusului și ale altor centrii inferiori.

Efectele variației nivelului activității cerebrale asupra frecvenței undelor înregistrate pe traseele EEG

Există o corelație generală între nivelul de activitate cerebrală și frecvența medie a ritmului EEG, în care frecvența medie crește progresiv cu gradul de activitate. Acest lucru este demonstrat în **Figura 60-4** care arată existența undelor delta în timpul anesteziei operatorii și a somnului profund, a undelor teta în stările psihomotorii, a undelor alfa în timpul stărilor de relaxare, iar undele beta sunt prezente în perioadele de activitate mentală intensă sau de frică intensă. *În perioadele de activitate mentală, undele devin mai degrabă asincrone decât sincrone și, ca atare, amplitudinea scade considerabil în ciuda creșterii marcate a activității corticale*, așa cum se arată în **Figura 60-3**.

Modificările EEG în diferitele stadii ale stării de veghe și ale somnului

În **Figura 60-1** este prezentat un traseu EEG la o persoană sănătoasă în diferitele stadii ale stării de veghe și de somn. Starea de veghe activă este caracterizată prin *unde beta* de frecvență înaltă, în timp ce starea de veghe relaxată este asociată de obicei cu *undele alfa*, așa cum demonstrează primele două trasee EEG din figură.

Somnul cu unde lente este împărțit în patru stadii. În primul, stadiul somnului superficial, amplitudinea undelor EEG devine scăzută. Acest stadiu este întrerupt de *"fusuri de somn"* (i.e., șiruri scurte de unde alfa în formă de fusuri care apar periodic). În stadiile 2, 3 și 4 ale somnului cu unde lente, frecvența EEG devine progresiv mai scăzută până când atinge o valoare de una până la trei unde pe secundă în stadiul 4; acestea sunt *undele delta*.

În **Figura 60-1** există și un traseu EEG în timpul somnului REM. Este dificil de făcut diferența între acest model de unde cerebrale și cel prezent la o persoană în stare de veghe activă. Undele sunt neregulate și au frecvență înaltă, ceea ce sugerează în mod normal o activitate nervoasă desincronizată, așa cum apare și în starea de veghe. Din acest motiv, somnul REM este deseori numit

somn desincronizat deoarece există o lipsă de sincronizare a descărcării neuronilor în ciuda unei activități cerebrale intense.

Crizele convulsive și epilepsia

Crizele convulsive (accese sau atacuri convulsive) sunt întreruperi temporare ale funcționării creierului cauzate de activitatea neuronală excesivă necontrolată. În funcție de distribuția descărcărilor neuronale, manifestările crizelor convulsive pot varia de la fenomene de tip aură, abia obsrevabile, până la convulsii severe. Aceste crize *simptomatice* temporare nu persistă de obicei dacă tulburarea subiacentă este corectată. Crizele simptomatice pot fi cauzate de diverse afecțiuni neurologice sau medicale cum ar fi dezechilibrele electrolitice acute, hipoglicemia, drogurile (e.g., cocaina), eclampsia, insuficiența renală, encefalopatia hipertensivă, meningita și altele. Aproximativ 5-10% din populație va avea cel puțin o criză convulsivă de-a lungul vieții.

Spre deosebire de crizele simptomatice, *epilepsia* este o afecțiune cronică caracterizată prin *crize epileptice recurente*, care pot varia de la simptome de scurtă durată și aproape nedetectabile până la perioade de tremor intens și convulsii. Epilepsia nu este o afecțiune unică. Simptomele clinice sunt eterogene și reflectă multiple cauze subiacente și mecanisme fiziopatologice care determină disfuncție și leziuni cerebrale, cum ar fi traumatismele, tumorile, infecțiile sau modificările degenerative. Factorii ereditari sunt de asemenea importanți, deși la mulți pacienți nu se poate identifica o cauză specifică sau pot coexista mai mulți factori, ceea ce reflectă atât o patologie cerebrală dobândită cât și predispoziția genetică. Se estimează că epilepsia afectează aproximativ 1% din populație sau 65 de milioane de persoane în întreaga lume.

Pentru a simplifica, o criză epileptică este cauzată de întreruperea echilibrului normal dintre curenții inhibitori și excitatori sau a transmiterii acestora în una sau mai multe regiuni ale creierului. Drogurile sau factorii patologici care cresc excitația neuronală sau scad inhibiția tind să fie *epileptogeni* (adică, predispun persoana la epilepsie), în timp ce medicația antiepileptică atenuează excitația și facilitează inhibiția. În cazurile în care un individ prezintă o leziune cerebrală cauzată de un traumatism, accident vascular sau infecție, poate fi prezent un interval de câteva luni sau câțiva ani între producerea leziunii și apariția convulsiilor.

Crizele epileptice pot fi clasificate în două tipuri principale: (1) *crize focale* (numite și *crize parțiale*) care sunt limitate la o zonă localizată într-o emisferă cerebrală și (2) *crize generalizate* care implică difuz ambele emisfere cerebrale. Totuși, uneori crizele parțiale pot evolua către crize generalizate.

Crizele epileptice focale (parțiale)

Crizele epileptice focale debutează într-o mică regiune localizată a cortexului cerebral sau a structurilor mai profunde ale emisferelor cerebrale sau ale trunchiului cerebral și constau în manifestări clinice care reflectă funcțiile ariei afectate. Cel mai frecvent, epilepsia focală este cauzată de leziuni organice localizate sau de anomalii funcționale cum ar fi (1) țesutul cicatricial care exercită tracțiune asupra țesutului neuronal adiacent, (2) tumorile care comprimă o arie cerebrală, (3) distrugerea unei porțiuni de țesut cerebral, sau (4) anomalii congenitale ale circuitelor nervoase locale.

Aceste leziuni pot conduce la descărcări extrem de rapide în neuronii locali; când frecvența de descărcare depășește valoarea de câteva sute pe secundă, încep să se formeze unde sincrone în regiunile corticale adiacente. Aceste unde rezultă probabil din *circuitele localizate reverberante* care recrutează gradat ariile adiacente ale cortexului în zona de descărcare epileptică. Procesul se propagă către ariile adiacente cu o viteză lentă de câțiva milimetri pe minut până la viteze de câțiva centrimetri pe secundă.

Crizele focale se pot propaga local de la un focar, sau la distanță către cortexul controlateral și ariile cerebrale subcorticale prin proiecțiile către talamus, acesta având conexiuni întinse cu ambele emisfere (**Figura 60-5**). Atunci când o astfel de undă de excitație se propagă în cortexul motor, va cauza "recrutarea" progresivă a contracțiilor musculare către partea opusă a corpului, care încep cel mai frecvent în regiunea orală și se extind progresiv în jos, către membrele inferioare iar în alte cazuri în direcție opusă. Acest fenomen este numit *criză jacksoniană*.

Crizele focale sunt clasificate la rândul lor în *parțiale simple*, când nu se produce nicio schimbare majoră a stării de conștiență, și în *parțiale complexe* atunci când conștiența este alterată. Crizele parțiale simple pot fi precedate de *aură*, cu senzații de frică, urmate de semne motorii cum ar fi contracțiile ritmice sau rigiditatea tonică a unei părți a corpului. O criză epileptică focală poate rămâne localizată la o singură arie a creierului, de obicei lobul temporal, dar în unele cazuri din focarul localizat se propagă semnale intense iar persoana își pierde starea de conștiență. Și crizele parțiale complexe pot debuta cu aură și sunt urmate de alterarea stării de conștiență și de mișcări repetitive bizare (*automatisme*) cum ar fi mestecatul sau grimase ale buzelor. După revenirea din criză, individul nu-și mai amintește atacul cu excepția aurei. Perioada de după criză, înainte de revenirea la funcțiile neurologice normale, se numește *perioadă post-critică (post-ictus)*.

Denumirile de *crize psihomotorii, crize de lob temporal și crize limbice* au fost utilizate pe rând în trecut pentru a descrie multe dintre comportamentele care sunt clasificate la ora actuală drept crize parțiale complexe. Totuși, acești termeni nu sunt sinonimi. Crizele parțiale complexe pot lua naștere în regiuni diferite de lobul temporal și nu implică întotdeauna sistemul limbic. De asemenea, automatismele (elementele "psihomotorii") nu sunt prezente întotdeauna în crizele parțiale complexe. Crizele de acest tip implică frecvent anumite porțiuni ale regiunii limbice a creierului cum ar fi hipocampul, amigdala, septumul și/sau porțiuni ale cortexului temporal.

În partea inferioară a **Figurii 60-6** este redat un traseu EEG tipic pentru o criză psihomotorie și conține o undă dreptunghiulară de frecvență joasă cuprinsă între 2-4 pe secundă și suprapunerea ocazională a undelor cu frecvența de 14 pe secundă.

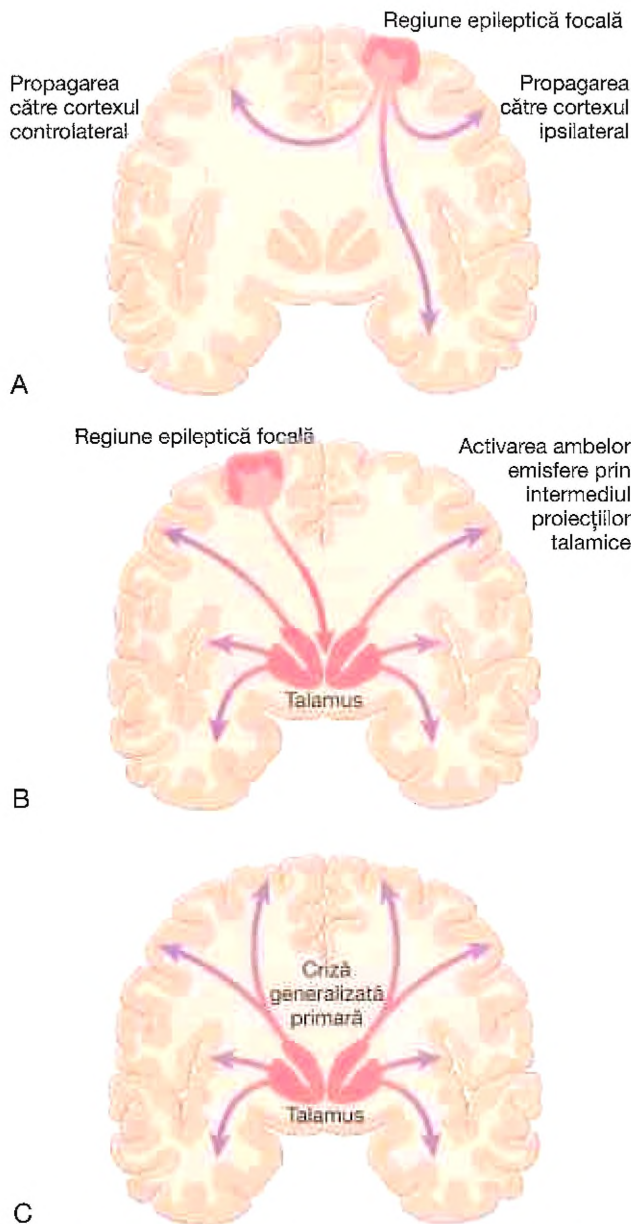


Figura 60-5. A. Propagarea crizelor de la regiunile focale ale cortexului se poate produce prin fibrele din aceeași emisferă cerebrală sau prin fibre care fac conexiunea cu cortexul controlateral. **B.** Generalizarea secundară a unei crize focale se poate produce uneori prin propagarea acesteia către ariile subcorticale, prin intermediul proiecțiilor către talamus, ceea ce conduce la activarea ambelor emisfere. **C.** Crizele generalizate primare se propagă rapid și simultan în ambele emisfere cerebrale prin intermediul interconexiunilor dintre talamus și cortex.

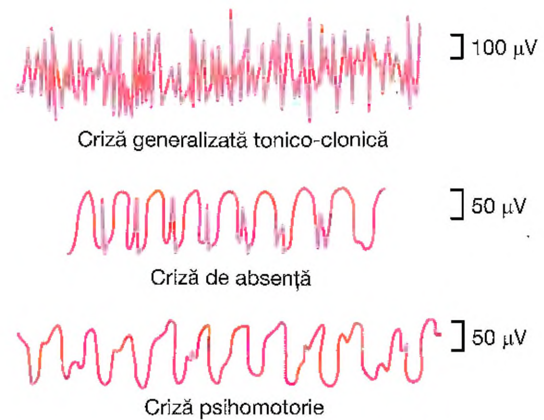


Figura 60-6. Electroencefalograma în diferite tipuri de epilepsie.

Crizele generalizate

Crizele epileptice generalizate sunt caracterizate prin descărcări difuze, excesive și necontrolate, care după debut difuzează rapid și simultan în ambele emisfere cerebrale prin interconexiunile dintre talamus și cortex (**Figura 60-5**). Cu toate acestea, din punct de vedere clinic, uneori este dificil de diferențiat o criză generalizată primară de o criză focală care se propagă rapid. Crizele generalizate sunt clasificate pe baza manifestărilor motorii ictale, care la rândul lor depind de mărimea zonei subcorticale și din trunchiul cerebral care participă la criză.

Crizele generalizate tonico-clonice (grand mal)

Crizele generalizate tonico-clonice, numite anterior crize *grand mal*, sunt caracterizate printr-o pierdere bruscă a stării de conștiență și descărcare neuronală masivă în toate ariile creierului - cortexul cerebral, porțiunile mai profunde ale emisferelor cerebrale și chiar trunchiul cerebral. De asemenea, transmiterea acestor descărcări de-a lungul măduvei spinării provoacă uneori *crize tonice* generalizate ale întregului corp, urmate către sfârșitul crizei de contracții musculare tonice care alternează cu contracții spastice, denumite *crize tonico-clonice*. Deseori persoana își mușcă sau "înghite" limba, respiră cu dificultate, și uneori apare cianoza. De asemenea, impulsurile transmise de la creier către viscere provoacă frecvent pierdere de urină și materii fecale.

O criză obișnuită tonico-clonică generalizată durează între câteva secunde și 3-4 minute și este urmată de *depresia postictală* a întregului sistem nervos; persoana rămâne în stare de stupor unul sau mai multe minute după sfârșitul crizei epileptice, iar apoi prezintă oboseală severă și somnolență timp de mai multe ore.

Înregistrarea din partea superioară a **Figurii 60-6** prezintă o EEG tipică pentru aproape toate regiunile cortexului în timpul fazei tonice a unei crize generalizate tonico-clonice. Acest lucru demonstrează că descărcările de amplitudine și frecvență ridicate cuprind întregul cortex. În plus, același tip de descărcări apare în ambele emisfere cerebrale în același timp, demonstrând că circuitele neuronale anormale responsabile de criză implică într-o foarte mare măsură regiunile bazale ale creierului care coordonează ambele emisfere simultan.

Înregistrările electrice de la nivelul talamusului și al formațiunii reticulate a trunchiului cerebral în timpul unei crize tonico-clonice generalizate arată o activitate specifică de amplitudine înaltă, similară celei obținute în cazul cortexului cerebral. Astfel, acest tip de criză implică, pe lângă activarea anormală a talamusului și a cortexului

cerebral, și pe cea a porțiunilor subtalamice ale trunchiului cerebral care aparțin sistemului activator al creierului.

Care este cauza care declanșează o criză tonico-clonică generalizată? Majoritatea crizelor generalizate sunt *idiopatice*, cu alte cuvinte cauza lor este necunoscută. Multe persoane care prezintă crize tonico-clonice generalizate au o predispoziție ereditară pentru epilepsie, iar această predispoziție este întâlnită la unul din 50-100 de indivizi. La aceștia, factorii care pot crește excitabilitatea circuitelor "epileptogene" anormale suficient pentru a declanșa criza sunt (1) stimulii emoționali intenși, (2) alcaloza provocată de hiperventilație, (3) unele medicamente, (4) febra și (5) zgomotele puternice sau lumina intermitentă.

Chiar și la persoanele care nu au predispoziție genetică, anumite tipuri de leziuni traumatice survenite aproape în orice regiune a creierului pot provoca excitabilitate excesivă a unor zone cerebrale localizate, așa cum s-a menționat pe scurt; aceste arii limitate transmit uneori semnale în sistemul activator cerebral și declanșează crize tonico-clonice.

Care este factorul care oprește o criză tonico-clonică generalizată? Se presupune că suprastimularea neuronală extremă în timpul crizei este cauzată de activarea simultană și intensă a multiple căi neuronale reverberante localizate în tot creierul. Deși factorii care conduc la terminarea crizei nu sunt complet cunoscuți, se presupune că intervine *inhibiția activă* din partea neuronilor inhibitori care fuseseră activați de criză.

Crizele de absență (crize petit mal)

Crizele de absență, numite anterior *crize petit mal*, debutează de obicei din copilărie sau la începutul adolescenței și reprezintă 15-20% din cazurile de epilepsie la copii. Este aproape cert că aceste crize implică sistemul activator talamo-cortical cerebral. Se caracterizează prin episoade de inconștiență sau reducere a stării de conștiență cu durata de 3-30 secunde, în timpul cărora persoana privește în gol și prezintă contracții musculare de tip spasme, de obicei în zona capului, mai ales sub formă de clipit; această fază este urmată de revenire rapidă a stării de conștiență și reluarea activității anterioare. Întreaga secvență este numită *sindrom de absență* sau *epilepsie tip absență*.

Pacienții pot prezenta astfel de crize o dată la câteva luni sau, mai rar, pot avea o serie de atacuri rapide, unul după altul. Evoluția obișnuită constă în apariția crizelor de absență în copilărie sau la începutul adolescenței și dispariția lor până la vârsta de 30 de ani. Ocazional, criza de absență poate precipita o criză tonico-clonică generalizată (grand mal).

În **Figura 60-6** traseul din mijloc prezintă un tipar de unde cerebrale în timpul unei crize de epilepsie tip absență, în care este tipic *aspectul vârf-undă*. Acest aspect tipic se înregistrează pe aproape toate sau pe toate traseele cortexului cerebral, ceea ce demonstrează că atacul implică cea mai mare parte a sistemului activator talamo-cortical cerebral. De altfel, studiile pe animale sugerează că acestea apar din oscilațiile (1) neuronilor *inhibitori* ai sistemului reticulat talamic (neuroni secretori de acid gamma aminobutiric [GABA] inhibitor) și ale (2) neuronilor *excitatori* din sistemul talamo-cortical și cortico-talamic.

Tratamentul epilepsiei

Majoritatea medicamentelor disponibile la ora actuală pentru tratamentul epilepsiei blochează debutul sau propagarea crizei, însă mecanismul precis de acțiune pentru unele din ele este necunoscut sau implică mai multe tipuri de acțiune. Câteva din efectele principale ale diferitelor medicamente antiepileptice sunt (1) blocarea canalelor de sodiu voltaj-dependente (e.g., carbamazepina și fenitoina); (2) modificarea curenților de calciu (e.g., etosuximid); (3) creșterea activității GABA (e.g., fenobarbital și benzodiazepinele); (4) inhibiția receptorilor pentru glutamat, cel mai răspândit neurotransmițător excitator (e.g., perampanel); și (5) mecanisme de acțiune multiple (e.g., valproat și topiramat, care blochează canalele de sodiu voltaj-dependente și cresc nivelul de GABA din creier). Alegerea medicației antiepileptice recomandată de ghidurile actuale depinde de tipul de criză, de vârsta pacientului și de alți factori, dar cea mai bună opțiune, atunci când este posibil, este corectarea cauzei care provoacă atacurile.

Epilepsia poate fi de obicei controlată prin medicație adecvată. Totuși, atunci când epilepsia este netratabilă medical și nu răspunde la tratament, se poate utiliza în unele cazuri EEG pentru a localiza vârfurile de undă anormale în ariile afectate de o boală organică cerebrală care predispune la crize epileptice focale. Odată descoperit un astfel de focar, excizia chirurgicală a acestuia previne, de cele mai multe ori, declanșarea unor noi crize.

Comportamentul psihotic - rolul unor neurotransmițători specifici

Studiile clinice pe pacienți cu diferite psihoze sau diferite tipuri de demență au sugerat că multe din aceste tulburări sunt rezultatul unei hipofuncții a neuronilor care secretă un anumit neurotransmițător. Utilizarea medicației adecvate, care compensează lipsa neurotransmițătorului respectiv, a avut succes în tratarea acestor pacienți.

În Capitolul 57 a fost discutată boala Parkinson care este cauzată de distrugerea neuronilor din substanța neagră, ale căror terminații nervoase secretă *dopamină* în nucleul caudat și putamen. În același capitol s-a subliniat că în boala Huntington distrugerea neuronilor care secretă GABA și a celor care secretă acetilcolină este asociată cu *tipare motorii anormale specifice* plus *demență*, care apar la același pacient.

Psihoza depresivă și maniaco-depresivă - scăderea secreției neuronale de noradrenalină și serotonină

S-au acumulat numeroase dovezi care sugerează că *psihoza depresivă*, care afectează peste 8 milioane de persoane din populația SUA, ar putea fi cauzată de *scăderea producerii la nivel cerebral a noradrenalinei sau serotoninei sau a ambelor* (dovezi mai noi se referă și la rolul altor neurotransmițători). Pacienții cu depresie prezintă simptome de pierdere, nefericire, disperare și suferință. În plus, aceștia își pierd frecvent apetitul alimentar și sexual

și au insomnie severă. Deseori, la aceste simptome se asociază o stare de agitație psihomotorie în ciuda depresiei.

În trunchiul cerebral, în special la nivelul *locus ceruleus*, există un număr moderat de *neuroni care secretă noradrenalină*. Axonii acestor neuroni au traiect ascendent către majoritatea regiunilor sistemului limbic, ale talamusului și cortexului cerebral. De asemenea, mulți dintre *neuronii care secretă serotonină*, localizați în *nucleii rafeului* pe linia mediană din zona inferioară a punții și bulbului trimit axoni către diferite arii ale sistemului limbic și către alte regiuni ale creierului.

Principalul motiv pentru care se consideră că depresia ar putea fi cauzată de scăderea activității neuronilor secretori de noradrenalină și serotonină este acela că medicația care blochează secreția de noradrenalină și serotonină, cum ar fi rezerpina, provoacă frecvent depresie. Pe de altă parte, aproximativ 70% din pacienții depresivi pot fi tratați eficient cu medicamente care amplifică efectul excitator al noradrenalinei și serotoninei la nivelul terminațiilor nervoase - de exemplu (1) *inhibitorii ai monoaminoxidazei*, care blochează metabolizarea noradrenalinei și serotoninei odată formate și (2) *antidepresivele triciclice* precum *imipramină* și *amitriptilină* care blochează recaptarea noradrenalinei și serotoninei de către terminațiile nervoase, astfel încât neurotransmițătorii respectivi rămân activi pentru o perioadă mai lungă după ce au fost secretați.

Unii pacienți cu depresie prezintă alternativ episoade de depresie și manie, afecțiune numită *tulburare bipolară* sau *psihoză maniaco-depresivă*, iar un număr redus de pacienți manifestă doar episoade maniacale fără a alterna cu cele depresive. Medicația care scade formarea sau acțiunea noradrenalinei și serotoninei, cum ar fi compușii cu litiu, poate fi eficiente în tratarea fazei maniacale a acestei tulburări.

Se presupune că sistemele noradrenergic și serotoninergic stimulează ariile sistemului limbic cerebral și determină stare de bine, apariția sentimentelor de fericire, mulțumire, un apetit alimentar corespunzător, activitate sexuală normală și echilibru psihomotor - dar hipersecreția acestor neurotransmițători determină manie. Acest concept este susținut de faptul că în centrii plăcerii și recompensei din hipotalamus și ariile adiacente fac sinapsă numeroase terminații nervoase care secretă noradrenalină și serotonină.

Schizofrenia - cauza posibilă: hiperfuncția unei părți din sistemul dopaminergic

Tabloul clinic al schizofreniei cuprinde mai multe tipuri. Una dintre cele mai frecvente forme ale afecțiunii se caracterizează prin halucinații auditive (persoana aude voci) sau idei delirante, frică intensă sau alte senzații care nu sunt reale. Multe persoane cu schizofrenie prezintă ideație paranoidă intensă, cu convingeri de persecuție din partea unor forțe externe. Alte manifestări asociate pot include discurs incoerent, ideație disociată și gândire anormală, retragere și interiorizare, iar uneori posturi anormale și chiar rigiditate.

Există motive pentru a considera că schizofrenia este consecința uneia sau mai multora din următoarele trei posibilități: (1) blocarea sau procesarea disfuncțională a impulsurilor neuronale în diverse arii din cortexul cerebral al *lobilor prefrontali*, deoarece multe din sinapsele stimulate în mod normal de neurotransmițătorul *glutamat* și-au pierdut responsivitatea la acest transmițător; (2) stimularea excesivă a unui grup de neuroni din centrii cerebrali ai comportamentului, inclusiv din lobii frontali, care secretă *dopamină*; și/sau (3) disfuncția unei regiuni importante din *sistemul limbic, localizată în jurul hipocampului, a cărei funcție este controlul comportamentului*.

Motivul pentru care se crede că lobii prefrontali sunt implicați în schizofrenie este acela că un tipar de activitate mentală de tip schizofren poate fi indus la maimuțe prin provocarea unor leziuni multiple mici în lobii prefrontali.

Dopamina a fost considerată drept cauză posibilă pentru schizofrenie deoarece la mulți dintre pacienții cu boală Parkinson se dezvoltă simptome de tip schizofren dacă sunt tratați cu L-dopa. Acest medicament produce creșterea nivelurilor cerebrale de dopamină, fiind eficient pentru tratamentul bolii Parkinson, dar în același timp deprimă activitatea mai multor regiuni ale lobilor prefrontali și ale altor arii asociate.

S-a sugerat că la persoanele care suferă de schizofrenie, un grup de neuroni secretori de dopamină, ai căror corpi celulari sunt localizați în tegmentul ventral al mezencefalului, medial și superior față de substanța neagră, secretă dopamină în exces. Acești neuroni formează *sistemul dopaminergic mezolimbic* care proiectează fibre nervoase ce secretă dopamină în porțiunile medială și anterioară ale sistemului limbic, în special în hipocamp, amigdală, nucleul caudat anterior și unele porțiuni ale lobilor prefrontali. Toate aceste arii sunt centrii importanți de control al comportamentului.

Un argument mai puternic ce susține ipoteza că schizofrenia ar fi cauzată de producția excesivă de dopamină este faptul că multe din medicamentele eficiente în tratamentul schizofreniei, cum ar fi clorpromazina, haloperidolul și tiotixenele fie scad secreția de dopamină la nivelul terminațiilor nervoase dopaminergice, fie scad efectul acesteia asupra neuronilor țintă.

Nu în ultimul rând a fost incriminată posibila implicare a hipocampului în schizofrenie, deoarece s-a descoperit că *la persoanele cu schizofrenie hipocampul are frecvent dimensiuni reduse*, în special în emisfera dominantă.

Boala Alzheimer - plăcile de amiloid și afectarea memoriei

Boala Alzheimer este definită ca o îmbătrânire prematură a creierului, care debutează de obicei la mijlocul perioadei adulte și evoluează rapid către pierderea totală a capacităților mintale - similar cu procesul observat la vârste extrem de înaintate. Caracteristicile clinice ale bolii Alzheimer cuprind (1) deteriorarea de tip amnezic a memoriei, (2) deteriorarea limbajului și (3) deficite de orientare spațio-vizuală. Anomaliile motorii și senzoriale, tulburările mersului și crizele convulsive sunt neobișnuite până în fazele finale ale bolii. Una din modificările caracteristice bolii este pierderea neuronilor din acea regiune a sistemului limbic care controlează procesul memoriei. Pierderea acestei funcții are consecințe devastatoare.

Boala Alzheimer este o tulburare neurodegenerativă progresivă cu final letal, care determină afectarea abilităților de a executa activitățile zilnice precum și o serie de simptome neuropsihiatrice și perturbări comportamentale care apar în stadiile finale ale bolii. Pacienții cu această afecțiune ajung să necesite îngrijire continuă în anii care urmează debutului.

Boala Alzheimer este o formă comună de demență la persoanele vârstnice; în SUA se estimează că peste 5 milioane de persoane sunt afectate de această boală. Procentul bolnavilor cu Alzheimer aproape se dublează la fiecare interval de vârstă de 5 ani, fiind de aproximativ 1% la persoanele de 60 de ani și de 30% la cele de 85 de ani.

Boala Alzheimer este asociată cu acumularea cerebrală a peptidului beta-amiloid. Din punct de vedere histopatologic, în creierul pacienților cu boală Alzheimer se constată prezența unor cantități crescute de peptid beta-amiloid. Acesta se acumulează în plăci de amiloid, cu diametru cuprins între 10 microni și câteva sute de microni, fiind răspândite în toate regiunile creierului, inclusiv în cortexul cerebral, hipocamp, ganglionii bazali, talamus și chiar în cerebel. Din acest motiv, boala Alzheimer este considerată o afecțiune metabolică degenerativă.

Rolul esențial pe care îl joacă acumularea excesivă a peptidului beta-amiloid în patogeneza bolii Alzheimer este sugerat de următoarele observații: (1) toate mutațiile cunoscute până în prezent asociate cu boala Alzheimer cresc producția de beta-amiloid; (2) pacienții cu trisomie 21 (sindrom Down) prezintă trei copii ale genei care codifică proteina precursoare a amiloidului și dezvoltă manifestările neurologice ale bolii Alzheimer înainte de a ajunge la vârstă medie; (3) la pacienții care prezintă o anomalie a genei care codifică apolipoproteina E, o proteină plasmatică ce transportă colesterolul în țesuturi, s-a observat depunerea accelerată a amiloidului și creșterea importantă a riscului de boală Alzheimer; (4) șoarecii transgenici cu hiperproducție de proteină umană precursoare a amiloidului manifestă deficite de învățare și memorie asociate cu acumularea plăcilor de amiloid; și (5) formarea anticorpilor anti-amiloid la pacienții cu boală Alzheimer pare să atenueze evoluția bolii.

Tulburările vasculare pot contribui la evoluția bolii Alzheimer. Există numeroase dovezi că boala cerebrovasculară cauzată de *hipertensiune* și *ateroscleroză* ar putea avea un rol esențial în boala Alzheimer. Boala cerebrovasculară reprezintă a doua cauză majoră a deteriorării cognitive dobândite și a demenței, și cu mare probabilitate contribuie la declinul cognitiv al persoanelor cu boală Alzheimer. De fapt, mulți dintre factorii de risc obișnuiți pentru boala cerebrovasculară, cum ar fi hipertensiunea, diabetul zaharat și hiperlipidemia determină creșterea semnificativă a riscului de apariție a bolii Alzheimer.

Bibliografie

Bloom GS: Amyloid-β and tau: the trigger and bullet in Alzheimer disease pathogenesis. JAMA Neurol 71:505, 2014.

Brown RE, Basheer R, McKenna JT, et al: Control of sleep and wakefulness. Physiol Rev 92:1087, 2012.

Buysse DJ: Insomnia. JAMA 309:706, 2013.

Cirelli C: The genetic and molecular regulation of sleep: from fruit flies to humans. Nat Rev Neurosci 10:549, 2009.

Corti O, Lesage S, Brice A: What genetics tells us about the causes and mechanisms of Parkinson's disease. Physiol Rev 91:1161, 2011.

Craddock N, Sklar P: Genetics of bipolar disorder. Lancet 381:1654, 2013.

Faraco G, Iadecola C: Hypertension: a harbinger of stroke and dementia. Hypertension 62:810, 2013.

Goldberg EM, Coulter DA: Mechanisms of epileptogenesis: a convergence on neural circuit dysfunction. Nat Rev Neurosci 14:337, 2013.

Iadecola C: Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease. Nat Rev Neurosci 5:347, 2004.

Irwin DJ, Lee VM, Trojanowski JQ: Parkinson's disease dementia: convergence of α-synuclein, tau and amyloid-β pathologies. Nat Rev Neurosci 14:626, 2013.

Jacob TC, Moss SJ, Jurd R: GABA(A) receptor trafficking and its role in the dynamic modulation of neuronal inhibition. Nat Rev Neurosci 9:331, 2008.

Loy CT, Schofield PR, Turner AM, Kwok JB: Genetics of dementia. Lancet 383:828, 2014.

Luppi PH, Clément O, Fort P: Paradoxical (REM) sleep genesis by the brainstem is under hypothalamic control. Curr Opin Neurobiol 23:786, 2013.

Maren S, Phan KL, Liberzon I: The contextual brain: implications for fear conditioning, extinction and psychopathology. Nat Rev Neurosci 14:417, 2013.

Peever J, Luppi PH, Montplaisir J: Breakdown in REM sleep circuitry underlies REM sleep behavior disorder. Trends Neurosci 37:279, 2014.

Querfurth HW, LaFerla FM: Alzheimer's disease. N Engl J Med 362:329, 2010.

Rasch B, Born J: About sleep's role in memory. Physiol Rev 93:681, 2013.

Sakurai T: Orexin deficiency and narcolepsy. Curr Opin Neurobiol 23:760, 2013.

Saper CB: The central circadian timing system. Curr Opin Neurobiol 23:747, 2013.

Stickgold R, Walker MP: Sleep-dependent memory triage: evolving generalization through selective processing. Nat Neurosci 16:139, 2013.

Tononi G, Cirelli C: Staying awake puts pressure on brain arousal systems. J Clin Invest 117:3648, 2007.

Xanthos DN, Sandkühler J: Neurogenic neuroinflammation: inflammatory CNS reactions in response to neuronal activity. Nat Rev Neurosci 15:43, 2014.



Sistemul nervos autonom și medulosuprarenala

Componenta sistemului nervos care reglează majoritatea funcțiilor vegetative ale organismului este denumită *sistem nervos autonom*. Acest sistem reglează presiunea arterială, motilitatea gastrointestinală, activitatea secretorie gastrointestinală, golirea vezicii urinare, sudorația, temperatura corporală precum și numeroase alte procese, unele dintre acestea fiind controlate aproape în totalitate iar altele numai parțial de către sistemul nervos autonom.

Unele dintre cele mai importante caracteristici ale sistemului nervos autonom sunt rapiditatea și intensitatea cu care acesta poate influența funcțiile vegetative. De exemplu, într-un interval de 3-5 secunde poate dubla frecvența cardiacă, iar în 10-15 secunde poate dubla valoarea presiunii arteriale; la cealaltă extremă, în decurs de 10-15 secunde poate reduce atât de marcat tensiunea arterială, încât produce lipotimie. Sudorația poate fi inițiată în câteva secunde, iar vezica urinară poate fi evacuată involuntar tot în decurs de câteva secunde.

ORGANIZAREA GENERALĂ A SISTEMULUI NERVOS AUTONOM

Sistemul nervos autonom este activat în principal de centri localizați la nivelul *măduvei spinării, trunchiului cerebral* și *hipotalamusului*. De asemenea, arii ale cortexului cerebral, în special ale cortexului limbic, pot transmite impulsuri către centrii inferiori și pot influența în acest fel controlul autonom.

Sistemul nervos autonom își exercită acțiunea și prin intermediul *reflexelor viscerale*. Astfel, impulsuri senzoriale subconștiente cu originea la nivelul unui organ visceral pot ajunge la ganglionii autonomi, la trunchiul cerebral sau la hipotalamus și pot genera *răspunsuri reflexe subconștiente* direct la nivelul organului visceral, controlându-i astfel activitatea.

Impulsurile autonome eferente sunt transmise către organele viscerale prin două subdiviziuni principale ale sistemului nervos autonom, denumite *sistemul nervos simpatic* și *sistemul nervos parasimpatic*, ale căror caracteristici și funcții sunt prezentate în continuare.

Anatomia funcțională a sistemului nervos simpatic

Figura 61-1 ilustrează organizarea componentelor periferice ale sistemului nervos simpatic. Se observă (1) unul dintre cele două *lanțuri ganglionare simpatice paravertebrale*, interconectat cu nervii spinali de aceeași parte a coloanei vertebrale, (2) *ganglionii prevertebrali* (*celiac, mezenteric superior, aorto-renal, mezenteric inferior* și *hipogastric*) și (3) fibre nervoase cu origine la nivelul ganglionilor și care se distribuie către diferite organe interne.

Fibrele nervoase simpatice preganglionare emerg din măduva spinării prin nervii spinali T1-L2 și fac sinapsă în *lanțul ganglionar simpatic*, de unde iau naștere fibre simpatice care se distribuie țesuturilor și organelor stimulate de nervii simpatici.

Neuroni simpatici preganglionari și postganglionari

Căile nervoase simpatice se deosebesc de căile motorii care asigură inervația musculaturii scheletice prin faptul că fiecare cale simpatică de la măduvă la țesutul stimulat este alcătuită din doi neuroni, un *neuron preganglionar* și un *neuron postganglionar*, în timp ce calea motorie conține un singur neuron. După cum este ilustrat în **Figura 61-2**, corpii celulari ai neuronilor preganglionari sunt localizați în *cornul medular intermediolateral*, iar axonii lor au traiect prin *rădăcina anterioară* a *nervului spinal* corespunzător.

Imediat după ce nervul spinal părăsește canalul medular, fibrele simpatice preganglionare se desprind de acesta și ajung prin *ramura comunicantă albă* la *ganglionii lanțului simpatic*. De aici, traiectul fibrelor simpatice preganglionare poate fi unul dintre următoarele: (1) fac sinapsă cu neuroni simpatici postganglionari la nivelul ganglionului simpatic în care au pătruns; (2) au traiect ascendent sau descendent prin lanțul ganglionar simpatic și fac sinapsă la nivelul unui alt ganglion; sau (3) parcurg distanțe variabile prin lanțul simpatic și apoi pătrund în unul dintre *nervii simpatici* care pornesc de la acest nivel, iar în final fac sinapsă într-un *ganglion simpatic periferic*.

Astfel, neuronul simpatic postganglionar poate fi localizat în unul dintre ganglionii lanțului simpatic sau în unul din ganglionii simpatici periferici. Fibrele postganglionare se distribuie către diverse organe viscerale.

Inervația simpatică a mușchilor scheletici. De la nivelul lanțului ganglionar simpatic, unele dintre fibrele postganglionare au traiect retrograd către nervii spinali *prin ramurile comunicante cenușii*, după cum este ilustrat în **Figura 61-2**. Aceste fibre simpatice sunt fibre de tip C, de dimensiuni foarte mici, care se distribuie către toate

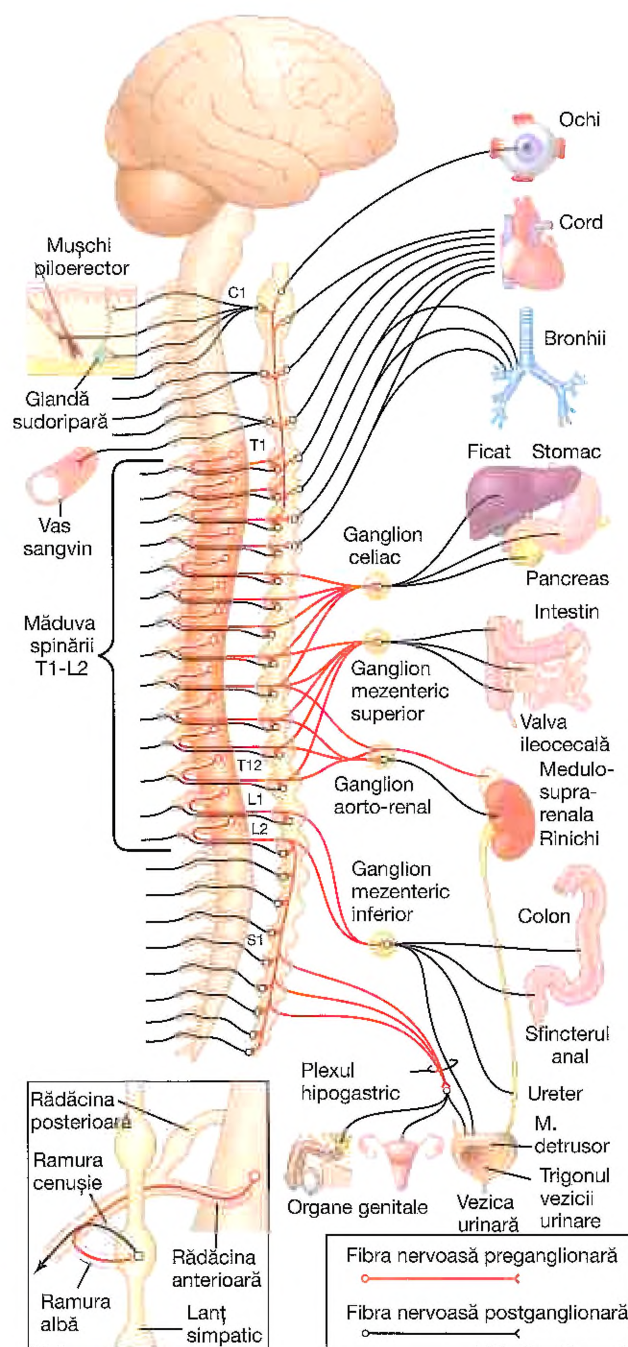


Figura 61-1. Sistemul nervos simpatic. Liniile de culoare neagră reprezintă fibre postganglionare, iar liniile de culoare roșie reprezintă fibre preganglionare.

regiunile corpului pe calea nervilor care inervează musculatura scheletică. Ele controlează vasele sangvine, glandele sudoripare și mușchii piloerectori ai firului de păr. Importanța fibrelor simpatice este dovedită de faptul că acestea reprezintă aproximativ 8% din fibrele unui nerv motor care inervează musculatura scheletică.

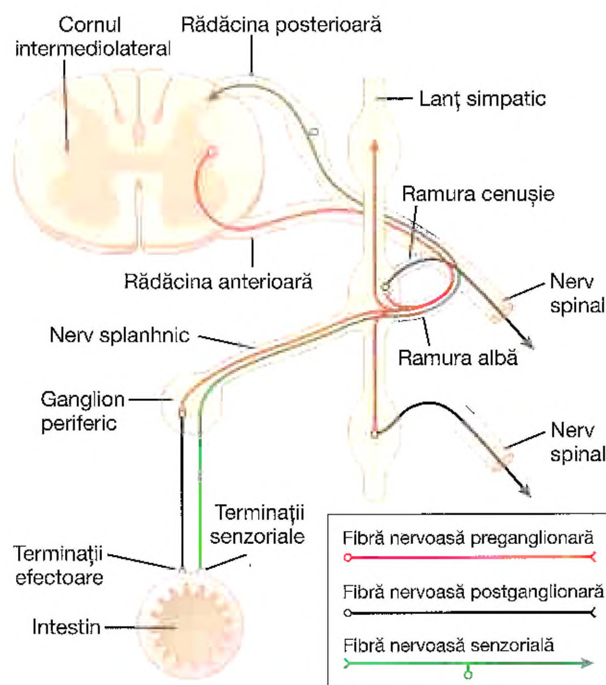


Figura 61-2. Conexiuni nervoase existente între măduva spinării, nervii spinali, lanțul simpatic și nervii simpatici periferici.

Distribuția segmentară a fibrelor nervoase simpatice. Căile nervoase simpatice cu originea în diferite segmente ale măduvei spinării nu se distribuie întotdeauna în același segment al corpului ca și fibrele nervoase somatice cu originea la același nivel. În schimb, *fibrele simpatice de la nivelul segmentului medular T1 au traiect ascendent prin lanțul simpatic și se distribuie în regiunea extremității cefalice; cele de la nivelul T2 se distribuie în regiunea cervicală; cele de la nivelul T3, T4, T5 și T6 se distribuie în regiunea toracică; de la T7, T8, T9, T10 și T11 în regiunea abdominală; iar cele de la T12, L1 și L2 se distribuie la nivelul membrelor inferioare*. Această distribuție este aproximativă, deoarece între fibre există un grad înalt de suprapunere.

Inervația simpatică a unui organ este determinată parțial de regiunea embrionară la nivelul căreia s-a format organul respectiv. De exemplu, inervația inimii este asigurată de numeroase fibre nervoase simpatice cu originea la nivelul lanțului simpatic cervical, deoarece în timpul vieții embrionare inima se formează în zona cervicală, iar ulterior ajunge în poziția finală din cavitatea toracică. În mod similar, cea mai mare parte a inervației simpatice a organelor abdominale este asigurată de segmentele toracice inferioare ale măduvei spinării deoarece o mare parte intestinului primitiv se formează inițial în această zonă.

Natura specială a terminațiilor nervoase simpatice de la nivelul medulosuprarenalei. De la nivelul coarnelor intermediolaterale ale măduvei spinării pornesc fibre simpatice preganglionare care au traiect *fără a face sinapsă* prin lanțurile simpatice și apoi prin nervii splanhnici, iar în final ajung la glandele medulosuprarenale. La acest nivel,

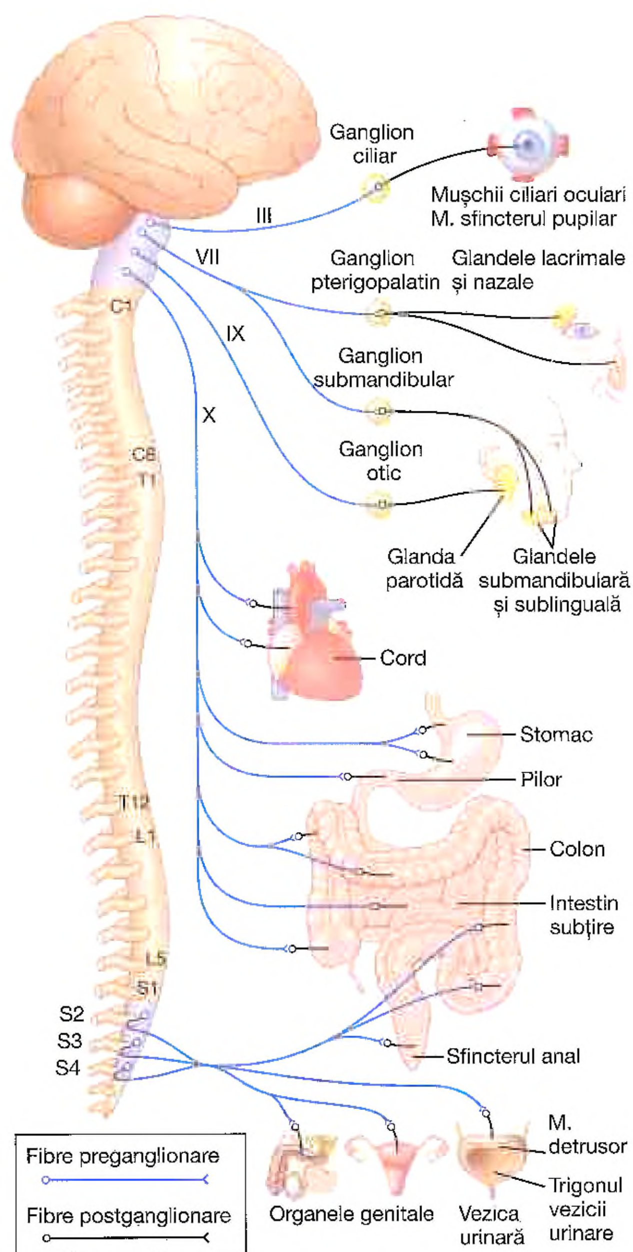


Figura 61-3. Sistemul nervos parasimpatic. Liniile de culoare albastră reprezintă fibre preganglionare, iar liniile de culoare neagră fibre postganglionare.

fibrele fac sinapsă cu neuroni modificați care secretă *epinefrină* și *norepinefrină* în circulația sangvină. Acești neuroni secretori sunt derivați din punct de vedere embriologic din țesutul nervos, fiind de fapt neuroni postganglionari; aceștia prezintă inclusiv axoni rudimentari ale căror terminații secretă hormonii medulosuprarenalieni *epinefrină* și *norepinefrină*.

Anatomia funcțională a sistemului nervos parasimpatic

Sistemul nervos parasimpatic este prezentat în **Figura 61-3**, care ilustrează fibrele nervoase parasimpatice ce părăsesc sistemul nervos central pe calea nervilor cranieni III, VII, IX și X; alte fibre parasimpatice au originea la nivelul regiunii caudale a măduvei spinării, având traiect prin perechile doi și trei ale nervilor spinali sacrali, și ocazional prin perechile unu și patru ale nervilor sacrali. Aproximativ 75% din totalul fibrelor parasimpatice intră în componența *nervilor vagi* (perechea X a nervilor cranieni), fiind distribuite la nivelul regiunilor toracice și abdominale ale corpului. Ca urmare, referirile la sistemul nervos parasimpatic vizează în principal cei doi nervi vagi. Nervii vagi asigură inervația parasimpatică a inimii, plămânilor, esofagului, stomacului, intestinului subțire, jumătății proximale a colonului, ficatului, vezicii biliare, pancreasului, rinichilor și segmentelor superioare ale ureterelor.

Fibrele parasimpatice din componența *nervului cranian III* se distribuie mușchiului sfincter pupilar și mușchilor ciliari ai globilor oculari. Fibrele *nervului cranian VII* asigură inervația glandelor lacrimale, nazale și submandibulare, iar o parte dintre fibrele *nervului cranian IX* asigură inervația glandei parotide.

Fibrele parasimpatice sacrale intră în componența *nervilor pelvieni*, care de fiecare parte a măduvei spinării au traiect prin plexul sacral la nivelul segmentelor S2 și S3. Aceste fibre se distribuie ulterior la colonul descendent, rect, vezica urinară și segmentele inferioare ale ureterelor. De asemenea, acest grup de fibre parasimpatice sacrale transmite impulsuri nervoase către organele genitale externe pentru a produce erecție.

Neuroni parasimpatici preganglionari și postganglionari. La nivelul sistemului nervos parasimpatic, la fel ca și în cazul sistemului nervos simpatic, există atât neuroni preganglionari cât și neuroni postganglionari. Totuși, cu excepția unor nervi parasimpatici cranieni, *fibrele preganglionare* au traiect neîntrerupt până la nivelul organului căruia îi asigură inervația. În peretele organului respectiv sunt localizați *neuronii postganglionari* cu care fac sinapsă fibrele preganglionare, iar fibre postganglionare foarte scurte, cu lungimea între o fracțiune de milimetru și câțiva centimetri, pornesc de la neuronii postganglionari și inervează organul respectiv. Localizarea neuronilor postganglionari parasimpatici chiar la nivelul viscerelor este semnificativ diferită de situația întâlnită în cazul ganglionilor simpatici, deoarece corpii celulari ai neuronilor postganglionari simpatici sunt aproape întotdeauna localizați în ganglionii lanțului simpatic sau în alți ganglioni abdominali și nu la nivelul organului efector.

CARACTERISTICI FUNDAMENTALE ALE FUNCȚIILOR SIMPATICE ȘI PARASIMPATICE

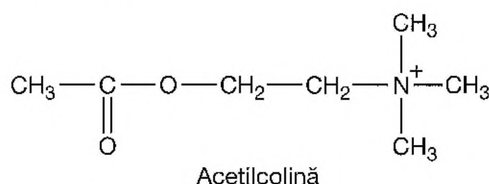
FIBRE COLINERGICE ȘI FIBRE ADRENERGICE – SECREȚIA DE ACETILCOLINĂ SAU DE NOREPINEFRINĂ

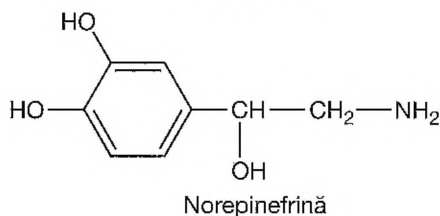
Fibrele nervoase simpatice și cele parasimpatice secretă în principal unul dintre cei doi neurotransmițători sinaptici, *acetilcolină* sau *norepinefrină*. Fibrele care secretă acetilcolină sunt *colinergice*, iar cele care secretă norepinefrină sunt *adrenergice*, un termen derivat de la cuvântul *adrenalină* (denumire alternativă pentru epinefrină).

Toți *neuronii preganglionari* sunt *colinergici*, atât în sistemul nervos simpatic cât și în sistemul nervos parasimpatic. Acetilcolina și alte substanțe cu structură similară, atunci când sunt eliberate la nivelul ganglionilor, stimulează atât neuronii postganglionari parasimpatici cât și neuronii postganglionari simpatici. *Toți sau aproape toți neuronii postganglionari ai sistemului parasimpatic sunt de asemenea colinergici.* În schimb, *majoritatea neuronilor postganglionari simpatici sunt adrenergici.* Totuși, fibrele nervoase simpatice postganglionare care inervează glandele sudoripare și anumite vase sangvine sunt colinergice.

Astfel, *toate sau aproape toate* terminațiile nervoase ale sistemului nervos parasimpatic secretă *acetilcolină*. Majoritatea terminațiilor nervoase simpatice secretă *norepinefrină*, însă câteva secretă acetilcolină. Acești neurotransmițători acționează asupra diferitelor organe pentru a genera efecte parasimpatice, respectiv simpatice. Din acest motiv, acetilcolina este denumită *neurotransmițător parasimpatic*, iar norepinefrina *neurotransmițător simpatic*.

Structurile moleculare ale acetilcolinei și norepinefrinei sunt următoarele:



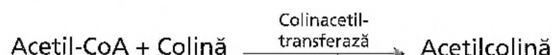


Mecanismele secreției și îndepărtării neurotransmițătorilor la nivelul terminațiilor fibrelor postganglionare

Secreția de acetilcolină și norepinefrină de către terminațiile nervoase postganglionare. Câteva dintre terminațiile nervoase autonome postganglionare, în special cele ale nervilor parasimpatici, sunt similare celor de la nivelul joncțiunilor neuromusculare, însă au dimensiuni mult mai mici. Multe dintre fibrele nervoase parasimpatice și aproape toate fibrele nervoase simpatice realizează însă un contact foarte redus cu celulele efectoare ale organelor pe care le inervează; în unele cazuri, aceste fibre se termină în țesutul conjunctiv localizat adiacent de celulele care urmează a fi stimulate. La locul de contact cu celulele țintă, fibrele prezintă dilatații denumite *varicozități*; în interiorul acestor varicozități sunt sintetizate și depozitate veziculele de acetilcolină sau de norepinefrină. La nivelul varicozităților există de asemenea numeroase mitocondrii care produc adenozin trifosfat necesar pentru sinteza acetilcolinei sau a norepinefrinei.

Atunci când un potențial de acțiune ajunge la nivelul terminațiilor fibrelor nervoase, procesul de depolarizare determină creșterea permeabilității membranei fibrei pentru ionii de calciu, iar aceștia difuzează în terminațiile nervoase sau în varicozități. La rândul lor, ionii de calciu determină eliberarea conținutului varicozităților la exterior. Astfel are loc secreția neurotransmițătorului.

Sinteza acetilcolinei, distrugerea acesteia după secreție și durata ei de acțiune. Acetilcolina este sintetizată în terminațiile nervoase și în varicozitățile fibrelor nervoase colinergice la nivelul cărora este depozitată în vezicule în concentrații mari până în momentul în care este eliberată. Reacția chimică fundamentală a sintezei acetilcolinei este următoarea:



După ce este secretată de către o terminație nervoasă colinergică, acetilcolina persistă în țesuturi un interval de câteva secunde, timp în care își exercită funcția de transmitere a impulsului nervos. Ulterior este scindată într-un *ion acetat* și în *colină*, reacție catalizată de enzima *acetilcolinesterază*, care este atașată de moleculele de colagen și de glicozaminoglicani din țesutul conjunctiv local. Acest mecanism care constă în transmiterea mediată de acetilcolină a impulsului și în distrugerea ulterioară a acetilcolinei este identic cu mecanismul de la nivelul joncțiunilor neuromusculare ale mușchilor scheletici. Colina este ulterior recaptată în terminațiile nervoase și este utilizată în mod repetat pentru sinteza unor molecule noi de acetilcolină.

Sinteza norepinefrinei, îndepărtarea acesteia și durata ei de acțiune. Sinteza norepinefrinei este inițiată în axoplasma terminațiilor fibrelor nervoase adrenergice, însă este finalizată în interiorul veziculelor secretorii. Etapele reacției sunt următoarele:

1. Tirozină $\xrightarrow{\text{hidroxilare}}$ Dopa
2. Dopa $\xrightarrow{\text{decarboxilare}}$ Dopamină
3. Transportul dopaminei în vezicule
4. Dopamină $\xrightarrow{\text{hidroxilare}}$ Norepinefrină

În medulosuprarenală reacția parcurge încă o etapă prin care 80% din cantitatea de norepinefrină este transformată în epinefrină:

5. Norepinefrină $\xrightarrow{\text{metilare}}$ Epinefrină

După ce este secretată de către terminațiile nervoase, norepinefrina este îndepărtată din țesuturi în trei moduri: (1) prin recaptare în terminațiile nervoase adrenergice printr-un proces de transport activ - care îndepărtează între 50 și 80% din norepinefrina secretată; (2) prin difuziune în afara terminațiilor nervoase, în lichidul interstițial și în sânge - în acest fel este îndepărtată cea mai mare parte a norepinefrinei rămase; și (3) prin distrugerea unei mici cantități de norepinefrină de către enzime tisulare (una dintre acestea este *monoamin-oxidaza*, care se găsește în terminațiile

nervoase, iar alta este *catecol-O-metil transferaza*, care este prezentă difuz în toate țesuturile).

Norepinefrina secretată direct la nivelul unui țesut rămâne de obicei activă timp de numai câteva secunde, ceea ce demonstrează că recaptarea și difuziunea acesteia sunt procese rapide. Însă, norepinefrina și epinefrina secretate în sânge de către medulosuprarenală rămân active până în momentul în care difuzează într-un țesut, unde sunt distruse de catecol-O-metil transferază; această situație este întâlnită cel mai frecvent la nivelul ficatului. Ca urmare, atunci când sunt secretate în sânge, atât norepinefrina cât și epinefrina rămân foarte active timp de 10 până la 30 de secunde; activitatea lor scade însă până la dispariție în minutele următoare.

RECEPTORII ORGANELOR EFECTOARE

Pentru a stimula un organ efector, acetilcolina, norepinefrina sau epinefrina secretate de terminațiile nervoase autonome trebuie să se cupleze cu *receptori* specifici prezenți la nivelul celulelor efectoare. Receptorul este localizat pe suprafața externă a membranei celulare, atașat ca grupare prostetică a unei molecule proteice care străbate integral membrana celulară. Legarea neurotransmițătorului de receptor induce o modificare conformațională a moleculei proteice a receptorului. La rândul lui, receptorul stimulează sau inhibă celula prin (1) modificarea permeabilității membranei celulare pentru unul sau mai mulți ioni, sau prin (2) activarea sau inactivarea unei enzime atașate de cealaltă extremitate a proteinei receptor, acolo unde aceasta proemină în interiorul celulei.

Modificarea permeabilității membranei celulei efectoare determină excitație sau inhibiție. Deoarece receptorul proteic este o componentă a membranei celulare, modificarea conformațională a structurii acestuia determină *deschiderea sau închiderea unui canal ionic* prin interstițiile moleculei proteice, ceea ce modifică permeabilitatea membranei celulare pentru diferiți ioni. De exemplu, în unele cazuri se deschid canalele ionice de sodiu și/sau calciu, ceea ce permite influxul rapid al ionilor respectivi în celulă, cu depolarizarea consecutivă a membranei celulare și *stimularea* celulei. Alteori sunt deschise canalele de potasiu, ceea ce permite difuziunea ionilor de potasiu în afara celulei, fenomen care *inhibă* celula deoarece pierderea ionilor de potasiu cu sarcină electrică pozitivă conduce la hipernegativitate intracelulară. În anumite celule, modificarea concentrațiilor ionice intracelulare declanșează un eveniment intracelular, cum este cazul ionilor de calciu care au rol direct în promovarea contracției musculaturii netede.

Receptorul poate acționa prin modificarea activității enzimelor intracelulare care generează „mesageri secunzi". O altă modalitate de acțiune a receptorilor, frecvent întâlnită, constă în activarea sau inactivarea unei enzime (sau a unei alte molecule) intracelulare. Enzima este adeseori atașată de segmentul intracelular al receptorului proteic. De exemplu, legarea norepinefrinei de porțiunea extracelulară a receptorului său induce creșterea activității enzimei *adenilat ciclază*, astfel încât inițiază sinteza de *adenozin monofosfat ciclic* (AMPc). AMPc poate declanșa numeroase acțiuni intracelulare, în funcție de reacțiile chimice specifice care se desfășoară în celula efectoare.

Modul în care un neurotransmițător eliberat la nivelul sistemului nervos autonom inhibă activitatea unor organe și stimulează activitatea altora este ușor de înțeles. Efectul este determinat de obicei de tipul receptorului proteic de la nivelul membranei celulare și de modificarea stării conformaționale a acestuia sub influența neurotransmițătorului. Efectele generate la nivelul unui organ pot fi complet diferite de efectele produse în alte organe.

Există două tipuri principale de receptori colinergici - receptori muscarinici și nicotinici

Acetilcolina activează în principal două tipuri de *receptori.* Aceștia sunt denumiți receptori *muscarinici* și receptori *nicotinici.* Denumirile se datorează faptului că muscarina, o toxină prezentă în ciupercile otrăvitoare, activează numai receptorii muscarinici și nu activează receptorii nicotinici, în timp ce nicotina activează numai receptorii nicotinici. Acetilcolina activează ambele tipuri de receptori.

Receptorii muscarinici, care utilizează proteinele G ca mecanism de semnalizare, sunt prezenți la nivelul tuturor celulelor efectoare stimulate de neuronii colinergici postganglionari ai sistemului nervos parasimpatic sau ai sistemului nervos simpatic.

Receptorii nicotinici, care sunt canale ionice ligand-gated, se găsesc la nivelul ganglionilor autonomi, la nivelul sinapselor dintre neuronii preganglionari și cei postganglionari ai sistemelor simpatic și parasimpatic. (De asemenea, receptorii nicotinici sunt prezenți în numeroase terminații nervoase non-autonome - de exemplu, în joncțiunile neuromusculare din mușchii scheletici - după cum a fost discutat în Capitolul 7).

Înțelegerea aspectelor caracteristice celor două tipuri de receptori este deosebit de importantă deoarece în practica medicală sunt utilizate frecvent medicamente specifice care stimulează sau blochează acțiunea acestor receptori.

Receptorii adrenergici - receptori alfa și beta

Există două tipuri principale de receptori adrenergici, *receptori alfa* și *receptori beta.* Există o subclasificare a receptorilor afla în receptori alfa$_1$ și alfa$_2$, care sunt legați de proteine G. Receptorii beta, la rândul lor, sunt împărțiți în receptori beta$_1$, beta$_2$ și beta$_3$ deoarece anumite substanțe chimice interacționează numai cu anumiți receptori beta. Receptorii beta utilizează de asemenea proteinele G pentru semnalizare.

Norepinefrina și epinefrina, substanțe secretate în sânge de către medulosuprarenală, au efecte ușor diferite în ceea ce privește stimularea receptorilor alfa și beta. Norepinefrina

Tabelul 61-1 Receptori adrenergici și funcțiile acestora

Receptor alfa	Receptor beta
Vasoconstricție	Vasodilatație (β_2)
Dilatația irisului	Cardioaccelerație (β_1)
Miorelaxare intestinală	Creșterea forței miocardice (β_1)
Contracția sfincterelor intestinale	Relaxare intestinală (β_2) Relaxare uterină (β_2)
Contracție pilomotorie	Bronhodilatație (β_2)
Contracția sfincterului vezicii urinare	Termogeneză (β_2)
Inhibarea eliberării neurotransmițătorului (α_2)	Glicogenoliză (β_2)
	Lipoliză (β_1)
	Relaxarea peretelui vezicii urinare (β_2)
	Termogeneză (β_3)

stimulează în principal receptorii alfa, iar asupra receptorilor beta are un efect stimulator mai redus. Epinefrina stimulează în mod aproximativ egal ambele tipuri de receptori. De aceea, efectele relative ale norepinefrinei și epinefrinei la nivelul diferitelor organe efectoare sunt determinate de tipurile de receptori prezenți în aceste organe. Dacă sunt prezenți numai receptori beta, agentul stimulant predominant va fi epinefrina.

Tabelul 61-1 prezintă distribuția receptorilor alfa și beta în unele organe și sisteme controlate de sistemul nervos simpatic. Se observă că anumite funcții alfa sunt excitatorii, în timp ce altele sunt inhibitorii. În mod similar, anumite funcții beta sunt excitatorii, iar altele sunt inhibitorii. Ca urmare, receptorii alfa și beta nu sunt neapărat asociați cu excitație sau inhibiție, luându-se în considerare numai afinitatea hormonului pentru receptorii unui anumit organ efector.

Un hormon sintetic - *izopropil norepinefrina* - cu structură chimică similară epinefrinei și norepinefrinei, interacționează puternic cu receptorii beta, însă nu are practic nicio acțiune asupra receptorilor alfa.

ACȚIUNILE EXCITATORII ȘI INHIBITORII ALE STIMULĂRII SIMPATICE ȘI PARASIMPATICE

Tabelul 61-2 prezintă efectele asupra diferitelor funcții viscerale ale organismului determinate de stimularea nervilor parasimpatici sau a nervilor simpatici. Din acest tabel reiese încă o dată faptul că *stimularea simpatică determină efecte excitatorii la nivelul unor organe, însă efecte inhibitorii la nivelul altora. În mod similar, activarea parasimpatică stimulează unele organe, iar pe altele le inhibă.* De asemenea, atunci când stimularea simpatică produce excitație la nivelul unui anumit organ, stimularea parasimpatică produce uneori inhibiție a aceluiași organ, ceea ce demonstrează că cele două sisteme acționează uneori în manieră antagonică. Majoritatea organelor sunt însă controlate predominant de unul dintre cele două sisteme.

Nu există nicio generalizare care poate fi utilizată pentru a determina dacă stimularea simpatică sau parasimpatică va induce excitație sau inhibiție la nivelul unui anumit organ. Prin urmare, pentru a înțelege funcția simpatică și parasimpatică, trebuie însușite toate efectele acestor două subdiviziuni ale sistemului nervos asupra fiecărui organ, conform **Tabelului 61-2.** Unele dintre aceste efecte necesită clarificare suplimentară, după cum urmează.

Efectele stimulării simpatice și parasimpatice asupra unor organe specifice

Globii oculari. Sistemul nervos autonom controlează două funcții ale globilor oculari. Acestea sunt (1) reglarea diametrului pupilar și (2) focalizarea cristalinului.

Stimularea simpatică determină *contracția fibrelor meridionale ale irisului care dilată pupila*, în timp ce stimularea parasimpatică produce *contracția mușchiului circular al irisului, astfel încât diametrul pupilar se micșorează.*

Componenta parasimpatică *a controlului pupilar este activată în mod reflex de pătrunderea în globul ocular a unei cantități prea mari de lumină*, fenomen explicat în Capitolul 52; acest reflex reduce diametrul pupilar și determină astfel scăderea cantității de lumină la nivelul retinei. În schimb, componenta simpatică este stimulată în timpul emoțiilor puternice și determină creșterea diametrului pupilar.

Focalizarea cristalinului este controlată aproape în totalitate de sistemul nervos parasimpatic. Forma cristalinului este în mod normal aplatizată datorită tensiunii elastice intrinseci a ligamentelor sale radiale. Stimularea parasimpatică determină contracția *mușchiului ciliar*, care este o structură musculară de formă inelară alcătuită din fibre musculare netede dispuse în jurul capetelor externe ale ligamentelor radiale ale cristalinului. Contracția acestui mușchi reduce tensiunea din ligamente și permite accentuarea convexității cristalinului, astfel încât sistemul optic este focalizat asupra obiectelor aflate în apropiere. Mecanismul detaliat al focalizării este discutat în Capitolele 50 și 52 în relație cu funcțiile analizatorului vizual.

Glandele corpului. *Glandele nazale, lacrimale, salivare* și numeroase *glande gastrointestinale* sunt puternic stimulate de sistemul nervos parasimpatic, care induce de obicei producerea unei secreții apoase abundente. Stimularea parasimpatică are intensitate maximă la nivelul glandelor tractului digestiv superior, în special a celor de la nivelul cavității bucale și stomacului. Pe de altă parte, glandele intestinului subțire și ale intestinului gros sunt controlate în principal de factori intestinali locali și de *plexurile nervoase enterice*, rolul nervilor autonomi fiind mult mai redus la acest nivel.

Tabelul 61-2 Efectele sistemului nervos autonom asupra unor organe

Organ	Efectul stimulării simpatice	Efectul stimulării parasimpatice
Ochi		
Pupilă	Dilatație	Constricție
Mușchi ciliar	Relaxare ușoară (vederea la distanță)	Constricție (pentru vederea de aproape)
Glande Nazale Lacrimale Parotide Submandibulare Gastrice Pancreatice	Vasoconstricție și secreție redusă cantitativ	Stimularea unei secreții abundente (care conține numeroase enzime, în cazul glandelor care prezintă secreție enzimatică)
Glande sudoripare	Sudorație abundentă (mediată colinergic)	Sudorație la nivelul palmelor
Glande apocrine	Secreție vâscoasă, mirositoare	Niciun efect
Vasele sangvine	În general constricție	În general niciun efect sau efecte minime
Inimă		
Miocard	Creșterea frecvenței cardiace Creșterea forței de contracție	Scăderea frecvenței cardiace Scăderea forței de contracție (în special a atriilor)
Artere coronare	Dilatație (β_2); ; constricție (α)	Dilatație
Plămâni		
Bronhii	Dilatație	Constricție
Vasele sangvine	Constricție ușoară	? Dilatație
Intestin		
Lumen	Scăderea peristaltismului și a tonusului	Creșterea peristaltismului și a tonusului
Sfinctere	Creșterea tonusului (de obicei)	Relaxare (de obicei)
Ficat	Eliberarea de glucoză	Creșterea ușoară a sintezei de glicogen
Vezica biliară și ductele biliare	Relaxare	Contracție
Rinichi	Scăderea debitului renal și creșterea secreției de renină	Niciun efect
Vezica urinară		
M. detrusor	Relaxare (ușoară)	Contracție
Trigon vezical	Contracție	Relaxare
Penis	Ejaculare	Erecție
Arteriole sistemice		
Viscere abdominale	Constricție	Niciun efect
Mușchi	Constricție (α adrenergic) Dilatație (β_2 adrenergic) Dilatație (colinergic)	Niciun efect
Tegument	Constricție	Niciun efect
Sânge		
Coagularea	Creștere	Niciun efect
Glicemia	Creștere	Niciun efect
Lipemia	Creștere	Niciun efect
Metabolismul bazal	Creștere până la 100%	Niciun efect
Secreția medulosuprarenalelor	Creștere	Niciun efect
Activitatea mentală	Creștere	Niciun efect
Mușchi piloerectori	Contracție	Niciun efect
Mușchi scheletici	Creșterea glicogenolizei Creșterea forței de contracție	Niciun efect
Adipocite	Lipoliză	Niciun efect

Stimularea simpatică are un efect direct asupra majorității celulelor glandulare ale tractului digestiv, determinând formarea unei secreții concentrate bogate în enzime și mucus. Însă stimularea simpatică determină și vasoconstricția vaselor sangvine care irigă glandele și în acest fel reduce uneori nivelul secreției acestora.

Activitatea secretorie a *glandelor sudoripare* este intensificată prin stimulare simpatică, însă stimularea parasimpatică nu produce niciun efect. Totuși, fibrele simpatice care inervează majoritatea glandelor sudoripare sunt colinergice (cu excepția unor fibre adrenergice distribuite la nivel palmar și plantar), spre deosebire de aproape toate celelalte fibre simpatice, care sunt adrenergice. Mai mult, glandele sudoripare sunt stimulate în principal de centrii hipotalamici, care sunt considerați centri parasimpatici. Prin urmare, sudorația ar putea fi considerată o funcție parasimpatică, cu toate că este controlată de fibre nervoase care din punct de vedere anatomic aparțin sistemului nervos simpatic.

Consecutiv stimulării simpatice, *glandele apocrine* de la nivel axilar secretă o substanță vâscoasă și cu miros pătrunzător, însă aceste glande nu răspund la stimularea parasimpatică. Această secreție funcționează asemeni unui lubrifiant pentru a permite alunecarea facilă a suprafețelor tegumentare aflate imediat sub articulația umărului. În pofida relației strânse cu glandele sudoripare în timpul vieții embrionare, glandele apocrine sunt activate de fibre adrenergice și nu de fibre colinergice, fiind controlate de centrii simpatici ai sistemului nervos central și nu de centrii parasimpatici.

Plexul nervos intramural de la nivel intestinal. Sistemul gastrointestinal prezintă inervație intrinsecă cunoscută sub denumirea de *plex intramural* sau *sistem nervos enteric*, localizat în pereții intestinali. De asemenea, atât stimulii parasimpatici cât și cei simpatici generați la nivel cerebral pot influența activitatea gastrointestinală, în principal prin amplificarea sau diminuarea intensității unor acțiuni specifice ale plexului intramural. În general, stimularea parasimpatică determină creșterea gradului general de activitate a tractului gastrointestinal prin stimularea peristaltismului și relaxarea sfincterelor, ceea ce facilitează propulsarea rapidă a conținutului intestinal de-a lungul tractului digestiv. Acest efect propulsiv este asociat cu creșterea simultană a ratelor de secreție ale multor glande gastrointestinale, fenomen descris anterior.

Funcționarea normală a tractului gastrointestinal nu este puternic dependentă de activitatea sistemului nervos simpatic. Totuși, stimularea simpatică intensă inhibă peristaltismul intestinal și crește tonusul sfincterian. Rezultatul net constă în reducerea semnificativă a propulsării bolului alimentar prin tractul intestinal, asociată uneori cu reducerea activității secretorii - ceea ce poate conduce la constipație.

Cordul. În general, stimularea simpatică determină creșterea activității cordului. Aceasta se realizează atât prin creșterea frecvenței cardiace, cât și a forței de contracție.

Stimularea parasimpatică determină în principal efecte opuse - scăderea frecvenței cardiace și a forței de contracție. Altfel spus, stimularea simpatică crește eficacitatea funcției de pompă a inimii, efect necesar în timpul efortului fizic susținut, în timp ce stimularea parasimpatică diminuează funcția de pompă a inimii și permite recuperarea funcțională a cordului între perioadele de activitate intensă.

Vasele sangvine sistemice. Stimularea simpatică determină constricția majorității vaselor sangvine sistemice, în special a vaselor de la nivelul viscerelor abdominale și tegumentului membrelor. Stimularea parasimpatică nu are aproape niciun efect asupra majorității vaselor. În anumite condiții, activarea receptorilor beta-adrenergici determină dilatație vasculară și nu vasoconstricție, însă acest efect este rar întâlnit, cu excepția situațiilor în care receptorii alfa-adrenergici vasoconstrictori au fost blocați prin administrarea anumitor medicamente, aceștia fiind de obicei dominanți față de receptorii beta la nivelul vaselor sangvine.

Efectul stimulării simpatice și parasimpatice asupra presiunii arteriale. Presiunea arterială este determinată de doi factori: funcția de pompă a inimii și rezistența vasculară periferică la fluxul sangvin. Stimularea simpatică determină atât creșterea funcției de pompă a inimii cât și creșterea rezistenței periferice, ceea ce conduce la creșterea *acută* marcată a presiunii arteriale, însă valorile pe termen lung ale presiunii arteriale se modifică foarte puțin, cu excepția situațiilor în care stimularea simpatică determină concomitent retenție hidro-salină la nivel renal.

În mod contrar, stimularea parasimpatică de intensitate moderată realizată prin intermediul nervilor vagi diminuează funcția de pompă a inimii, însă nu are practic niciun efect asupra rezistenței vasculare periferice. Din acest motiv, efectul obișnuit este scăderea ușoară a presiunii arteriale. Însă *stimularea parasimpatică vagală foarte puternică* poate opri aproape complet (sau chiar complet) funcția de pompă a inimii pentru un interval de câteva secunde, timp în care presiunea arterială poate atinge valoarea zero.

Efectele stimulării simpatice și parasimpatice asupra altor funcții ale corpului. Datorită importanței deosebite a sistemelor de reglare simpatic și parasimpatic, acestea sunt abordate în mod repetat pe parcursul acestui volum în relație cu numeroase funcții ale organismului. În general, majoritatea structurilor derivate din endoderm, care includ ductele biliare, vezica biliară, ureterul, vezica urinară și bronhiile, sunt inhibate pe cale simpatică și excitate pe cale parasimpatică. Stimularea simpatică are de asemenea multiple efecte metabolice, precum eliberarea de glucoză la nivel hepatic, creșterea glicemiei, creșterea glicogenolizei hepatice și musculare, creșterea forței de contracție a mușchilor scheletici, creșterea ratei metabolice bazale și creșterea activității mintale. Nu în ultimul rând, inervația simpatică și cea parasimpatică sunt implicate în activitatea sexuală masculină și feminină, după cum este explicat în Capitolele 81 și 82.

FUNCȚIILE MEDULOSUPRARENALEI

Stimularea simpatică a medulosuprarenalei determină eliberarea unor cantități mari de epinefrină și norepinefrină în sângele circulant, iar acești hormoni sunt transportați pe cale sangvină către toate țesuturile organismului. În medie, aproximativ 80% din secreție este reprezentată de epinefrină

și 20% de norepinefrină, cu toate că proporțiile relative pot varia considerabil în funcție de condițiile fiziologice.

Epinefrina și norepinefrina din circulație au aproape aceleași efecte la nivelul organelor ca și stimularea simpatică directă, cu excepția faptului că *efectele lor durează de 5-10 ori mai mult* deoarece ambii hormoni sunt epurați lent din circulație pe parcursul unei perioade de 2-4 minute.

Norepinefrina circulantă determină constricția tuturor vaselor sangvine din organism; de asemenea, determină creșterea activității cardiace, inhibiția tractului gastrointestinal, dilatarea pupilelor și așa mai departe.

Epinefrina are aproape aceleași efecte ca și norepinefrina, însă acestea diferă în următoarele privințe: în primul rând, datorită stimulării mai puternice a receptorilor beta, epinefrina are un efect mai pronunțat de stimulare cardiacă în comparație cu norepinefrina. În al doilea rând, epinefrina produce numai constricția ușoară a vaselor sangvine din mușchi, spre deosebire de constricția mult mai puternică determinată de norepinefrină. Având în vedere faptul că vasele musculare constituie un segment major al arborelui vascular, această diferență are o importanță deosebită, deoarece norepinefrina crește semnificativ rezistența periferică totală și totodată presiunea arterială, în timp ce epinefrina crește presiunea arterială într-o măsură mult mai mică, dar crește mai mult debitul cardiac.

A treia diferență între acțiunile epinefrinei și norepinefrinei are legătură cu efectele acestora asupra metabolismului tisular. Efectul metabolic al epinefrinei este de 5-10 ori mai mare decât cel al norepinefrinei. Astfel, epinefrina secretată de medulosuprarenală poate crește rata metabolică generală a organismului cu până la 100% față de normal, crescând astfel activitatea și excitabilitatea organismului. Ea crește de asemenea ratele altor activități metabolice, precum glicogenoliza hepatică și musculară și eliberarea de glucoză în sânge.

În rezumat, stimularea medulosuprarenalei determină eliberarea hormonilor epinefrină și norepinefrină, care au împreună aproape aceleași efecte la nivelul organismului ca și stimularea simpatică directă, cu excepția faptului că efectele sunt mult prelungite, persistând 2-4 minute după încetarea stimulării.

Importanța medulosuprarenalei în funcționarea sistemului nervos simpatic. Epinefrina și norepinefrina sunt aproape întotdeauna eliberate de medulosuprarenală în momentul în care diferite organe sunt stimulate direct de activarea generalizată a sistemului nervos simpatic. Din acest motiv, organele sunt stimulate în două moduri: direct, de către nervii simpatici și indirect, de către hormonii medulosuprarenalieni. Cele două modalități de stimulare se susțin reciproc și oricare dintre acestea poate substitui în majoritatea cazurilor activitatea celeilalte. De exemplu, distrugerea căilor simpatice directe care se distribuie la diferitele organe ale corpului nu abolește stimularea simpatică a organelor respective, deoarece norepinefrina și epinefrina continuă să fie eliberate în circulație și determină stimularea lor indirectă. În mod similar, distrugerea bilaterală a glandei medulosuprarenale are de obicei consecințe minime asupra funcționării sistemului nervos simpatic, deoarece căile directe continuă să fie funcționale. Astfel, mecanismul dublu al stimulării simpatice reprezintă un factor de siguranță, cele două mecanisme substituindu-se reciproc în cazul în care unul dintre ele devine nefuncțional.

O altă funcție importantă a medulosuprarenalei este reprezentată de capacitatea epinefrinei și norepinefrinei de a stimula structuri ale organismului care nu sunt inervate în mod direct de fibre nervoase simpatice. De exemplu, rata metabolică a fiecărei celule din organism este crescută de acești hormoni, în special de epinefrină, chiar dacă numai o mică parte din toate celulele corpului sunt inervate direct de fibre simpatice.

RELAȚIA DINTRE RATA STIMULĂRII ȘI INTENSITATEA EFECTULUI SIMPATIC SAU PARASIMPATIC

O diferență importantă între sistemul nervos autonom și sistemul nervos somatic este reprezentată de faptul că pentru activarea completă a efectorilor autonomi este suficientă numai o stimulare cu frecvență redusă. În general, un singur impuls nervos la fiecare câteva secunde este suficient pentru întreținerea răspunsului simpatic sau parasimpatic, iar activarea completă se realizează atunci când rata de descărcare a fibrelor nervoase este de 10-20 de impulsuri pe secundă. Această rată de descărcare poate fi comparată cu cea pentru activarea completă a mușchilor realizată de sistemul nervos somatic, care este cuprinsă între 50 și peste 500 de impulsuri pe secundă.

„TONUSUL" SIMPATIC ȘI PARASIMPATIC

În mod normal, sistemele simpatic și parasimpatic sunt active în permanență, iar ratele bazale ale activității lor sunt cunoscute sub denumirile de *tonus simpatic* și respectiv *tonus parasimpatic.*

Importanța tonusului constă în faptul că *permite unui singur mecanism nervos de reglare atât să crească, cât și să reducă activitatea unui organ pe care îl controlează.* De exemplu, în mod normal tonusul simpatic menține un grad de constricție al tuturor arteriolelor prin care acestea au aproximativ jumătate din diametrul lor maxim. Prin creșterea gradului de stimulare simpatică peste valoarea bazală, gradul de constricție a acestor vase este amplificat; în mod contrar, reducerea stimulării sub valoarea normală conduce la dilatație arteriolară. În absența tonusului simpatic de fond, sistemul simpatic ar putea produce numai vasoconstricție, niciodată vasodilatație.

Un alt exemplu interesant este reprezentat de „tonusul" de fond al sistemului nervos parasimpatic la nivelul tractului gastrointestinal. Îndepărtarea chirurgicală a inervației parasimpatice a tractului gastrointestinal prin secționarea nervilor vagi poate determina „atonie" gastrică și intestinală marcată și prelungită, cu oprirea tranzitului gastrointestinal normal și constipație severă, ceea ce demonstrează că

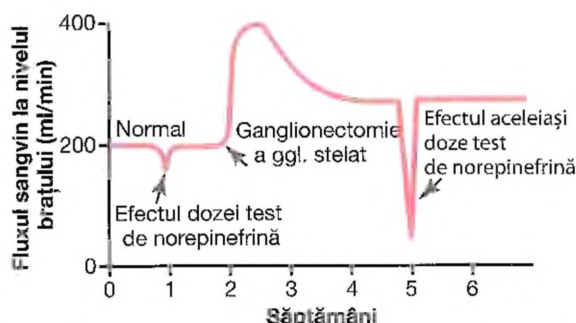


Figura 61-4. Efectul simpatectomiei asupra fluxului sangvin la nivelul braţului şi efectul unei doze-test de norepinefrină înainte şi după simpatectomie, observându-se *hipersensibilizarea* vaselor sangvine la norepinefrină.

tonusul parasimpatic intestinal este foarte important. Acesta poate fi diminuat prin intervenţia mecanismelor cerebrale, cu inhibiţia consecutivă a motilităţii gastrointestinale, sau poate fi crescut, ceea ce conduce la amplificarea activităţii gastrointestinale.

Tonusul determinat de secreţia bazală de epinefrină şi norepinefrină a glandelor medulosuprarenale. În condiţii de repaus, rata normală a secreţiei medulosuprarenaliene este de aproximativ 0,2 µg/kg/minut pentru epinefrină şi de aproximativ 0,05 µg/kg/minut pentru norepinefrină. Aceste cantităţi sunt suficiente pentru a menţine presiunea sangvină aproape de nivelul normal, inclusiv în cazul în care sunt secţionate toate căile simpatice directe distribuite la nivelul sistemului cardiovascular. Ca urmare, este evident că tonusul general al sistemului nervos simpatic se datorează în mare parte secreţiei bazale de epinefrină şi norepinefrină, la care se adaugă tonusul datorat stimulării simpatice directe.

Consecinţele abolirii după denervare a tonusului simpatic sau parasimpatic. Imediat după secţionarea unui nerv simpatic sau parasimpatic, tonusul nervos la nivelul organului efector este abolit. De exemplu, în cazul vaselor sangvine, secţionarea nervilor simpatici determină producerea vasodilataţiei maxime în aproximativ 5-30 secunde. Totuşi, după câteva minute, ore, zile sau săptămâni, *tonusul intrinsec* al muşchiului neted vascular creşte - este vorba de o creştere a tonusului muscular secundară creşterii forţei de contracţie a muşchiului neted care *nu* este determinată de stimularea simpatică, ci de adaptări chimice produse chiar la nivelul fibrelor musculare netede. După un timp, tonusul intrinsec restabileşte nivelul aproape normal al gradului de vasoconstricţie.

Aceleaşi efecte se produc în majoritatea celorlalte organe efectoare de fiecare dată când tonusul simpatic sau parasimpatic este abolit. Aşadar, compensarea intrinsecă se realizează în scurt timp pentru a restabili funcţia organului aproape de nivelul bazal normal. Însă, în cazul sistemului parasimpatic, compensarea se produce uneori după mai multe luni. De exemplu, abolirea tonusului parasimpatic cardiac după vagotomia cardiacă practicată la câine determină creşterea frecvenţei cardiace la 160 bătăi pe minut, iar după 6 luni aceasta se va menţine parţial crescută.

Hipersensibilitatea după denervare a organelor cu inervaţie simpatică şi parasimpatică

Pe parcursul primei săptămâni după distrugerea unui nerv simpatic sau parasimpatic, organul inervat devine mai sensibil la epinefrina sau respectiv acetilcolina injectată în fluxul circulator. Acest efect este ilustrat în **Figura 61-4**, unde se observă că fluxul sangvin la nivelul antebraţului înainte de întreruperea aferenţelor simpatice este de aproximativ 200 ml/min; o doză test de norepinefrină determină numai reducerea uşoară a fluxului, cu durata de aproximativ un minut. Este îndepărtat apoi ganglionul stelat, iar tonusul simpatic normal este abolit. Iniţial fluxul sangvin creşte marcat datorită dispariţiei tonusului vascular, însă după o perioadă de zile până la săptămâni fluxul sangvin revine în mare parte la valoarea normală, datorită creşterii progresive a tonusului vascular intrinsec al musculaturii vasculare, care astfel compensează parţial pierderea tonusului simpatic. Se administrează o altă doză test de norepinefrină, iar fluxul sangvin scade mult mai mult decât în cazul primei administrări, ceea ce demonstrează că responsivitatea vaselor sangvine la norepinefrină a crescut de două până la patru ori faţă de situaţia precedentă. Acest fenomen este denumit *hipersensibilitate după denervare*. Apare atât în cazul organelor cu inervaţie predominant simpatică, cât şi în cazul organelor cu inervaţie predominant parasimpatică, însă într-o măsură mult mai mare în anumite organe faţă de altele, răspunsul fiind amplificat în anumite situaţii de peste 10 ori.

Mecanismul hipersensibilităţii după denervare. Cauza hipersensibilităţii după denervare este cunoscută numai parţial. Printre altele, aceasta este consecinţa creşterii - uneori de multe ori - a numărului de receptori de la nivelul membranelor postsinaptice ale celulelor efectoare atunci când norepinefrina sau acetilcolina nu mai sunt eliberate la nivel sinaptic; procesul este denumit „reglare crescătoare" (up-regulation) a receptorilor. Ca urmare, atunci când se injectează o doză de hormon în circulaţie, reacţia organului efector este mult amplificată.

Reflexele autonome

Numeroase funcţii viscerale ale organismului sunt reglate de *reflexe autonome*. Pe parcursul acestui volum, funcţiile acestor reflexe sunt abordate în relaţie cu fiecare organ în parte; pentru a ilustra importanţa lor, în continuare sunt trecute în revistă unele dintre acestea.

Reflexele autonome cardiovasculare. Câteva reflexe de la nivelul sistemului cardiovascular contribuie în mod special la controlul presiunii arteriale şi al frecvenţei cardiace. Unul dintre acestea este *reflexul baroreceptor*, descris în Capitolul 18 alături de alte reflexe cardiovasculare. Pe scurt, receptorii de întindere denumiţi *baroreceptori* sunt localizaţi în pereţii arterelor principale, în special la nivelul arterelor carotide interne şi arcului aortic. Atunci

când aceștia se alungesc datorită presiunii crescute, sunt transmise către trunchiul cerebral impulsuri nervoase care stimulează centrii parasimpatici și inhibă semnalele simpatice transmise spre cord și vasele sangvine; aceste efecte determină scăderea presiunii arteriale și revenirea acesteia la valoarea normală.

Reflexele autonome gastrointestinale. Segmentul proximal al tractului gastrointestinal, precum și rectul, sunt controlate în principal prin reflexe autonome. De exemplu, percepția olfactivă a unui aliment apetisant sau prezența alimentelor în cavitatea bucală determină generarea la nivelul cavității nazale și respectiv a cavității bucale a unor impulsuri nervoase care sunt transmise la nucleii nervilor cranieni vagi și glosofaringieni și la nucleii salivari din trunchiul cerebral. Aceștia transmit la rândul lor impulsuri pe calea nervilor parasimpatici la glandele de la nivelul cavității bucale și stomacului stimulând astfel secreția digestivă, uneori chiar înainte de pătrunderea alimentelor în cavitatea bucală.

Atunci când rectul este plin cu materii fecale, distensia peretelui rectal generează impulsuri care sunt trimise la regiunea sacrală a măduvei spinării, iar un impuls reflex este transmis înapoi către segmentul distal al colonului pe calea nervilor parasimpatici sacrali; la acest nivel al colonului sunt declanșate contracții peristaltice puternice care induc actul defecației.

Alte reflexe autonome. Evacuarea vezicii urinare este controlată în aceeași manieră ca și evacuarea rectului; distensia peretelui vezical generează impulsuri transmise către regiunea sacrală a măduvei spinării, iar la acest nivel ia naștere un mecanism reflex care determină contracția vezicii și relaxarea sfincterelor urinare, declanșând astfel micțiunea.

Reflexele sexuale sunt de asemenea importante, acestea fiind inițiate atât de stimuli psihici de la nivel cerebral, cât și de stimuli cu originea la nivelul organelor sexuale. Impulsurile de la aceste surse converg la nivelul regiunii sacrale a măduvei spinării, și la bărbat determină în primul rând producerea *erecției - o funcție predominant parasimpatică*, iar apoi *ejacularea - care este parțial o funcție simpatică*.

Alte funcții autonome de control includ reglarea reflexă a secreției pancreatice, a evacuării vezicii biliare, a excreției renale de urină, a sudorației, a concentrației sangvine de glucoză și a numeroase alte funcții viscerale, toate acestea fiind discutate pe larg în alte capitole.

SISTEMELE SIMPATIC ȘI PARASIMPATIC POT STIMULA NUMAI ANUMITE ORGANE SAU POT REALIZA O STIMULARE GENERALIZATĂ

Sistemul simpatic răspunde uneori prin descărcare generalizată. În unele cazuri, aproape toate regiunile sistemului nervos simpatic se descarcă simultan asemeni unei unități funcționale, fenomen denumit *descărcare generalizată*. Această situație este frecventă atunci când hipotalamusul este activat ca urmare a senzației de frică sau a durerii puternice. Rezultatul este reprezentat de o reacție generalizată a organismului denumită *răspuns de alarmă* sau *răspuns la stres*, care va fi discutată în paragrafele următoare.

Alteori, activarea se produce în zone izolate ale sistemului nervos simpatic. Cele mai importante dintre acestea sunt următoarele:

1. În cadrul procesului de termoreglare, sistemul nervos simpatic controlează sudorația și fluxul sangvin tegumentar, fără a influența alte organe cu inervație simpatică.
2. Numeroase „reflexe locale" activate de impulsuri nervoase aferente senzoriale sunt conduse pe calea nervilor periferici la nivelul ganglionilor simpatici și a măduvei spinării, fiind urmate de declanșarea unor răspunsuri reflexe cu localizare extrem de precisă. De exemplu, încălzirea unei arii cutanate produce vasodilatație locală și sudorație locală intensă, în timp ce răcirea zonei are efecte opuse.
3. Multe dintre reflexele simpatice care controlează funcțiile gastrointestinale au ca substrat morfologic căi nervoase care nu pătrund în măduva spinării, ci au traiect de la nivel intestinal la ganglionii paravertebrali, iar ulterior revin la nivel intestinal pe calea nervilor simpatici pentru a regla activitatea motorie sau secretorie.

Sistemul parasimpatic determină de obicei răspunsuri localizate specifice. Funcțiile de control ale sistemului nervos parasimpatic sunt mult mai specifice. De exemplu, reflexele cardiovasculare parasimpatice acționează de obicei numai asupra cordului, determinând creșterea sau scăderea frecvenței cardiace. În mod similar, alte reflexe parasimpatice activează predominant secreția glandelor din cavitatea bucală, sau în alte situații secreția glandelor gastrice. Nu în ultimul rând, reflexul de evacuare rectală nu afectează semnificativ alte segmente ale intestinului.

Funcțiile parasimpatice similare sunt frecvent asociate. De exemplu, deși secreția salivară se poate realiza independent de secreția gastrică, acestea se produc de obicei concomitent, iar secreția pancreatică este declanșată simultan. De asemenea, reflexul de evacuare rectală inițiază adeseori reflexul de golire a vezicii urinare, ceea ce conduce la evacuarea simultană atât a vezicii cât și a rectului. În mod similar, reflexul de golire a vezicii urinare poate iniția reflexul de evacuare rectală.

RĂSPUNSUL DE „ALARMĂ" SAU LA „STRES" AL SISTEMULUI NERVOS SIMPATIC

Atunci când regiuni întinse ale sistemului nervos simpatic se descarcă simultan - fenomen denumit *descărcare generalizată* - capacitatea organismului de a susține o activitate fizică intensă este amplificată prin numeroase mecanisme, enumerate în continuare:

1. Creșterea presiunii arteriale
2. Creșterea fluxului sangvin la nivelul musculaturii în activitate, simultan cu reducerea fluxului sangvin către

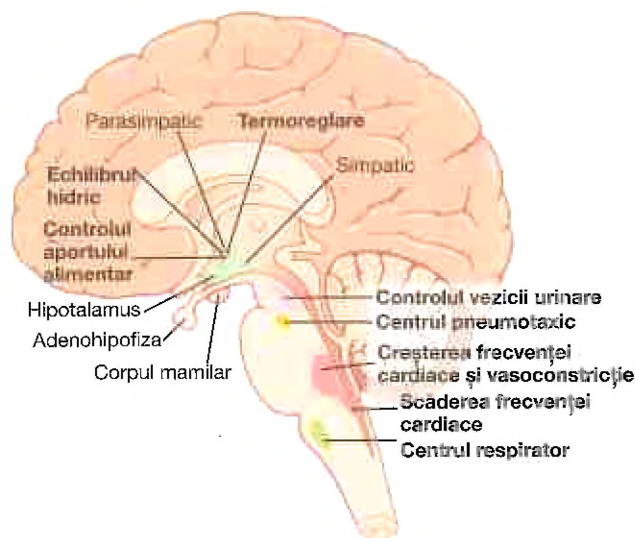


Figura 61-5. Ariile pentru controlul autonom, de la nivelul trunchiului cerebral și hipotalamusului.

organe ale tractului gastrointestinal și către rinichi, care nu sunt necesare în timpul activității motorii intense

3. Creșterea ratei metabolismului celular la nivelul întregului organism
4. Creșterea concentrației sangvine a glucozei
5. Creșterea glicolizei hepatice și musculare
6. Creșterea forței musculare
7. Creșterea activității mintale
8. Creșterea vitezei de coagulare a sângelui

Prin sumație, aceste efecte permit unui individ să efectueze o activitate fizică mult mai intensă decât în absența lor. Deoarece sistemul nervos simpatic poate fi stimulat atât de *stresul psihic* cât și de *stresul fizic*, se consideră că rolul său este de a asigura activarea suplimentară a organismului în stările de stres; efectul este denumit *răspunsul* simpatic *de stres*.

Sistemul nervos simpatic este puternic activat în special în timpul stărilor emoționale intense. De exemplu, în cazul *furiei*, generată în mare măsură prin stimularea hipotalamusului, sunt transmise descendent impulsuri nervoase prin formațiunea reticulată a trunchiului cerebral către măduva spinării, ceea ce declanșează descărcări simpatice masive; majoritatea mecanismelor simpatice enumerate anterior intră în acțiune imediat. Acest fenomen este denumit *reacția* simpatică *de alarmă*. Poartă de asemenea denumirea de *reacția „luptă sau fugi"*, deoarece un animal în această stare decide aproape instantaneu dacă va fugi sau va lupta. În oricare dintre cele două cazuri, reacția simpatică de alarmă crește forța acțiunilor ulterioare ale animalului.

CONTROLUL MEDULAR, PONTIN ȘI MEZENCEFALIC AL SISTEMULUI NERVOS AUTONOM

Numeroase arii neuronale din substanța reticulată a trunchiului cerebral, alături de arii situate de-a lungul tractului solitar din bulb, punte și mezencefal și de arii din numeroși nuclei speciali (**Figura 61-5**), controlează diferite funcții autonome care includ presiunea arterială, frecvența cardiacă, secrețiile glandulare de la nivelul tractului gastrointestinal, peristaltismul gastrointestinal și gradul de contracție al vezicii urinare. Controlul fiecăreia dintre aceste funcții este abordat în capitole specifice ale acestui volum. Trebuie însă menționat faptul că *cei mai importanți parametri controlați de trunchiul cerebral sunt presiunea arterială, frecvența cardiacă și frecvența respiratorie.* Astfel, practicarea unei secțiuni transversale a trunchiului cerebral deasupra nivelului mediopontin nu influențează controlul bazal al presiunii arteriale, însă împiedică modularea acestuia de către centrii nervoși superiori, cum ar fi hipotalamusul. În schimb, practicarea secțiunii imediat inferior de bulbul rahidian determină scăderea presiunii arteriale până la mai puțin de jumătate din valoarea normală.

Centrii bulbari și pontini pentru reglarea respirației, discutați în Capitolul 42, funcționează în strânsă asociere cu centrii pentru reglarea cardiovasculară din trunchiul cerebral. Cu toate că nu este considerată a fi o funcție autonomă, reglarea respirației reprezintă una dintre funcțiile *involuntare* ale organismului.

Arii cerebrale superioare controlează centrii autonomi din trunchiul cerebral. Impulsurile nervoase generate la nivelul hipotalamusului și chiar al scoarței cerebrale pot afecta activitățile majorității centrilor autonomi de control din trunchiul cerebral. De exemplu, stimularea anumitor arii ale hipotalamusului posterior poate activa suficient de puternic centrii de control cardiovascular din bulb pentru a crește presiunea arterială până la o valoare dublă față de normal. În mod similar, alți centri hipotalamici reglează temperatura corporală, amplifică sau reduc secreția salivară și activitatea gastrointestinală și determină evacuarea vezicii urinare. Astfel, într-o anumită măsură, centrii autonomi din trunchiul cerebral funcționează asemeni unor stații releu în cadrul mecanismelor de control inițiate la niveluri cerebrale superioare, în special la nivelul hipotalamusului.

În Capitolele 59 și 60 a fost subliniat de asemenea faptul că multe dintre răspunsurile comportamentale ale ființelor umane sunt mediate de (1) hipotalamus, (2) ariile reticulate ale trunchiului cerebral și (3) sistemul nervos autonom. Într-adevăr, unele arii cerebrale superioare pot influența funcțiile întregului sistem nervos autonom sau ale unor segmente ale acestuia într-o măsură suficient de mare încât să producă o boală gravă indusă autonom, precum ulcerul peptic gastric sau duodenal, constipația, palpitațiile sau chiar infarctul miocardic.

Farmacologia sistemului nervos autonom

Medicamente care acționează asupra organelor efectoare adrenergice - medicamentele simpatomimetice

Din discuția precedentă reiese faptul că injectarea intravenoasă de norepinefrină determină practic aceleași efecte în organism ca și stimularea simpatică. Din acest motiv, norepinefrina este considerată un *medicament simpatomimetic (adrenergic)*. *Epinefrina* și *metoxamina* sunt de asemenea medicamente simpatomimetice, în această clasă fiind incluse numeroase alte medicamente. Acestea diferă între ele în ceea ce privește gradul de stimulare al diferitelor organe efectoare simpatice și durata de acțiune. Norepinefrina și epinefrina au durată scurtă de acțiune de numai 1-2 minute, în timp ce alte medicamente simpatomimetice utilizate frecvent au durata de acțiune cuprinsă între 30 de minute și 2 ore.

Medicamentele importante care stimulează numai receptori adrenergici specifici sunt *fenilefrina* (receptorii alfa), *isoproterenol* (receptorii beta) și *albuterol* (numai receptorii $beta_2$).

Medicamente care determină eliberarea de norepinefrină din terminațiile nervoase. Anumite medicamente au acțiune simpatomimetică indirectă fără a stimula în mod direct organele efectoare adrenergice. Aceste medicamente includ *efedrina*, *tiramina* și *amfetamina*. Efectul lor constă în eliberarea de norepinefrină din veziculele de depozit de la nivelul terminațiilor nervoase simpatice. Norepinefrina eliberată declanșează la rândul ei efecte simpatice.

Medicamente care blochează activitatea adrenergică. Activitatea adrenergică poate fi blocată la mai multe niveluri, după cum urmează:

1. Blocarea sintezei și depozitării norepinefrinei la nivelul terminațiilor nervoase simpatice. Medicamentul cel mai cunoscut care determină acest efect este *rezerpina*.
2. Blocarea eliberării norepinefrinei din terminațiile simpatice. Efectul este produs de *guanetidină*.
3. Blocarea receptorilor simpatici *alfa*. Două medicamente care blochează atât receptorii simpatici $alfa_1$ cât și receptorii simpatici $alfa_2$ sunt *fenoxibenzamina* și *fentolamina*. Medicamentele care blochează selectiv receptorii $alfa_1$ sunt *prazosin* și *terazosin*, iar *yohimbina* blochează receptorii $alfa_2$.
4. Blocarea receptorilor simpatici *beta*. *Propranololul* este un medicament care blochează receptorii $beta_1$ și $beta_2$. Medicamentele care blochează predominant receptorii $beta_1$ sunt *atenolol*, *nebivolol* și *metoprolol*.
5. Blocarea activității simpatice de către medicamente care împiedică transmiterea impulsurilor nervoase la nivelul ganglionilor autonomi. Acestea sunt abordate într-o secțiune ulterioară a acestui capitol, însă un medicament important care blochează atât transmiterea simpatică cât și transmiterea parasimpatică la nivel ganglionar este *hexametoniu*.

Medicamente care acționează asupra organelor efectoare colinergice

Medicamente parasimpatomimetice (medicamente colinergice). Acetilcolina injectată intravenos nu determină în organism aceleași efecte ca și stimularea parasimpatică, deoarece înainte de a ajunge la organele țintă, cea mai mare parte a acetilcolinei este distrusă de enzima colinesterază, prezentă în circulația sangvină și în lichidele organismului. Totuși, numeroase alte medicamente care nu sunt distruse atât de rapid pot induce efecte parasimpatice generalizate, motiv pentru care sunt denumite *medicamente parasimpatomimetice*.

Două medicamente parasimpatomimetice frecvent utilizate sunt *pilocarpina* și *metacolina*. Acestea acționează în mod direct asupra receptorilor colinergici de tip muscarinic.

Medicamente cu efect de potențare parasimpatică - medicamentele anticolinesterazice. Unele medicamente nu au efect direct asupra organelor efectoare colinergice, însă potențează efectele acetilcolinei secretate în mod natural la nivelul terminațiilor nervoase parasimpatice. Acestea sunt medicamentele prezentate în Capitolul 7 și care potențează efectul acetilcolinei la nivelul joncțiunii neuromusculare. Printre acestea se numără *neostigmina*, *piridostigmina* și *ambenonium*. Aceste medicamente inhibă acetilcolinesteraza, *împiedicând* astfel *distrugerea rapidă a acetilcolinei* eliberate la nivelul terminațiilor nervoase parasimpatice. În consecință, cantitatea de acetilcolină crește prin stimulare succesivă, iar intensitatea acțiunii ei crește corespunzător.

Medicamente care blochează activitatea colinergică la nivelul organelor efectoare - medicamente antimuscarinice. *Atropina* și medicamentele cu acțiune similară, precum *homatropina* și *scopolamina*, *blochează acțiunea acetilcolinei asupra receptorilor colinergici de tip muscarinic prezenți la nivelul organelor efectoare*. Aceste medicamente *nu* influențează acțiunea acetilcolinei asupra receptorilor nicotinici de la nivelul neuronilor postganglionari sau al mușchilor scheletici.

Medicamente care stimulează sau blochează neuronii postganglionari simpatici și parasimpatici

Medicamente care stimulează neuronii postganglionari autonomi. Neuronii preganglionari, atât ai sistemului nervos simpatic cât și ai sistemului nervos parasimpatic, secretă acetilcolină la nivelul terminațiilor lor nervoase, iar aceasta stimulează neuronii postganglionari. De asemenea, acetilcolina injectată poate stimula neuronii postganglionari ai ambelor sisteme, declanșând astfel simultan atât efecte simpatice cât și efecte parasimpatice la nivelul întregului organism.

Nicotina este o altă substanță care poate stimula neuronii postganglionari în același mod ca și acetilcolina, deoarece membranele acestor neuroni conțin *receptori colinergici de tip nicotinic*. Din acest motiv, medicamentele care determină efecte autonome prin stimularea neuronilor postganglionari sunt denumite *medicamente nicotinice*. Alte medicamente, de exemplu *metacolina*, au atât efecte

de tip nicotinic cât și muscarinic, în timp ce *pilocarpina* are numai efecte de tip muscarinic.

Nicotina stimulează simultan atât neuronii postganglionari simpatici cât și neuronii postganglionari parasimpatici, determinând vasoconstricție simpatică intensă la nivelul organelor abdominale și al membrelor, însă totodată exercită și efecte parasimpatice, precum creșterea activității gastrointestinale.

Medicamente care blochează transmiterea impulsurilor nervoase la nivelul ganglionilor autonomi (ganglioplegice). Printre medicamentele care blochează transmiterea impulsurilor nervoase de la neuronii autonomi preganglionari la neuronii postganglionari se numără *ionul de tetraetil amoniu, ionul hexametoniu* și *pentolinium*. Aceste medicamente blochează simultan stimularea de către acetilcolină atât a neuronilor postganglionari simpatici cât și a celor parasimpatici. Ele sunt adeseori utilizate pentru blocarea activității simpatice, însă rareori pentru blocarea activității parasimpatice, deoarece efectele blocării simpatice sunt de obicei mult mai importante decât efectele blocării parasimpatice. Medicamentele ganglioplegice pot reduce rapid presiunea arterială, însă nu sunt foarte utile în practica medicală deoarece efectele lor sunt dificil de controlat.

Bibliografie

Cannon WB: Organization for physiological homeostasis. Physiol Rev 9:399, 1929.

Dajas-Bailador F, Wonnacott S: Nicotinic acetylcholine receptors and the regulation of neuronal signalling. Trends Pharmacol Sci 25:317, 2004.

DiBona GF: Sympathetic nervous system and hypertension. Hypertension 61:556, 2013.

Eisenhofer G, Kopin IJ, Goldstein DS: Catecholamine metabolism: a contemporary view with implications for physiology and medicine. Pharmacol Rev 56:331, 2004.

Florea VG, Cohn JN: The autonomic nervous system and heart failure. Circ Res 114:1815, 2014.

Goldstein DS, Sharabi Y: Neurogenic orthostatic hypotension: a pathophysiological approach. Circulation 119:139, 2009.

Guyenet PG: The sympathetic control of blood pressure. Nat Rev Neurosci 7:335, 2006.

Guyenet PG, Stornetta RL, Bochorishvili G, et al: C1 neurons: the body's EMTs. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 305:R187, 2013.

Hall JE, da Silva AA, do Carmo JM, et al: Obesity-induced hypertension: role of sympathetic nervous system, leptin, and melanocortins. J Biol Chem 285(23):17271, 2010.

Kvetnansky R, Sabban EL, Palkovits M: Catecholaminergic systems in stress: structural and molecular genetic approaches. Physiol Rev 89:535, 2009.

Lohmeier TE, Iliescu R: Lowering of blood pressure by chronic suppression of central sympathetic outflow: insight from prolonged baroreflex activation. J Appl Physiol 113:1652, 2012.

Lymperopoulos A, Rengo G, Koch WJ: Adrenergic nervous system in heart failure: pathophysiology and therapy. Circ Res 113:739, 2013.

Malpas SC: Sympathetic nervous system overactivity and its role in the development of cardiovascular disease. Physiol Rev 90:513, 2010.

Mancia G, Grassi G: The autonomic nervous system and hypertension. Circ Res 114:1804, 2014.

Taylor EW, Jordan D, Coote JH: Central control of the cardiovascular and respiratory systems and their interactions in vertebrates. Physiol Rev 79:855, 1999.

Ulrich-Lai YM, Herman JP: Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. Nat Rev Neurosci 10:397, 2009.

Fluxul sangvin cerebral, lichidul cefalorahidian și metabolismul cerebral

Până în acest moment s-a discutat despre funcțiile creierului ca și cum acestea ar fi independente de fluxul sangvin cerebral, de metabolismul cerebral și de lichidul cefalorahidian. Totuși, această abordare este departe de a corespunde realității, deoarece anomalii ale oricăreia dintre aceste componente pot afecta profund funcțiile cerebrale. De exemplu, încetarea completă a fluxului sangvin cerebral conduce la instalarea stării de inconștiență în decurs de 5-10 secunde. Aceasta este consecința faptului că hipoxia blochează aproape complet metabolismul celulelor neuronale. De asemenea, într-un interval de timp mai lung, dereglările compoziției sau presiunii lichidului cefalorahidian pot avea efecte la fel de severe asupra funcționării cerebrale.

FLUXUL SANGVIN CEREBRAL

Fluxul sangvin cerebral este asigurat de patru artere mari – două artere carotide și două artere vertebrale – care se unesc și formează *poligonul arterial al lui Willis* la baza creierului. Arterele care iau naștere din poligonul Willis au traiect pe suprafața creierului și dau naștere *arterelor piale,* care se ramifică în vase mai mici numite *artere și arteriole penetrante* (**Figura 62-1**). Vasele sangvine penetrante sunt separate de țesutul cerebral printr-o extensie a spațiului subarahnoidian denumită *spațiul Virchow-Robin.* Vasele penetrante dau naștere arteriolelor intracerebrale, care se ramifică în cele din urmă în capilare la nivelul cărora are loc schimbul de oxigen, substanțe nutritive, dioxid de carbon și metaboliți între sânge și țesuturi.

REGLAREA FLUXULUI SANGVIN CEREBRAL

Fluxul sangvin cerebral normal la o persoană adultă variază între 50 și 65 de mililitri la 100 grame de țesut cerebral pe minut. Pentru toată substanța cerebrală, valoarea este cuprinsă între 750 și 900 ml/min, ceea ce reprezintă aproximativ 15% din debitul cardiac în condiții de repaus, deși creierul constituie numai aproximativ 2% din greutatea corporală totală.

La fel ca în cazul majorității celorlalte arii vasculare ale corpului, fluxul sangvin cerebral este puternic dependent de metabolismul tisular. Există mai mulți factori metabolici care influențează semnificativ fluxul sangvin cerebral: (1) concentrația dioxidului de carbon, (2) concentrația ionilor de hidrogen, (3) concentrația oxigenului și (4) substanțele eliberate de *astrocite,* care sunt celule non-neuronale specializate al căror rol este de a sincroniza activitatea neuronală cu reglarea locală a fluxului sangvin.

Creșterea fluxului sangvin cerebral ca răspuns la concentrația crescută a dioxidului de carbon sau a ionilor de hidrogen. Creșterea concentrației dioxidului de carbon în sângele arterial care irigă creierul determină creșterea semnificativă a fluxului sangvin cerebral. Acest fapt este ilustrat în **Figura 62-2**, în care se observă că o creștere cu 70% a PCO_2 arterial determină dublarea fluxului sangvin cerebral.

Se consideră că dioxidul de carbon induce creșterea fluxului sangvin cerebral prin combinarea cu apa și formarea de acid carbonic, care ulterior disociază și eliberează ioni de hidrogen. Aceștia produc vasodilatația vaselor cerebrale - care este aproape

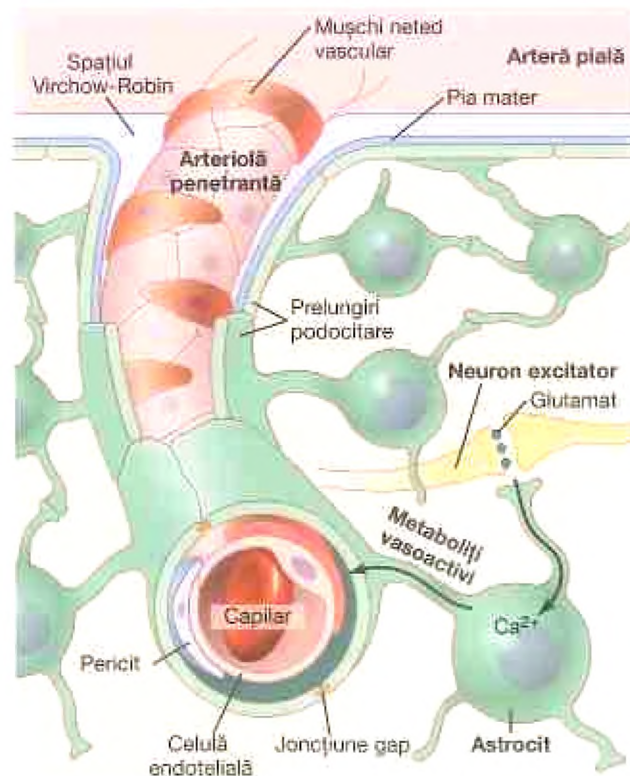


Figura 62-1. Arhitectura vaselor sangvine cerebrale și posibilul mecanism al reglării fluxului sangvin de către astrocite. Arterele piale sunt situate la nivelul glia limitans, iar arterele penetrante sunt înconjurate de prelungirile astrocitelor. De remarcat faptul că astrocitele prezintă de asemenea prelungiri fine care se află în asociere strânsă cu sinapsele.

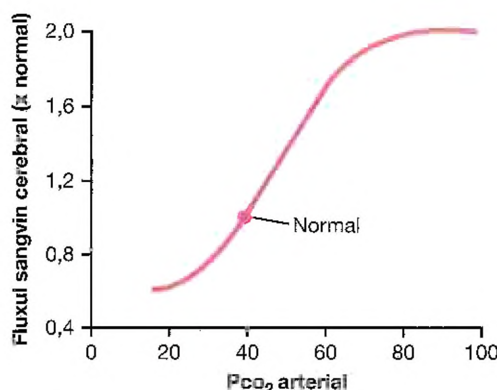


Figura 62-2. Relația dintre PCO_2 arterial și fluxul sangvin cerebral.

direct proporțională cu creșterea concentrației ionilor de hidrogen până la o valoare limită căreia îi corespunde un flux sangvin aproape dublu față de normal.

Orice altă substanță care crește aciditatea la nivelul țesutului cerebral, crescând astfel concentrația ionilor de hidrogen, va determina și creșterea fluxului sangvin cerebral. Astfel de substanțe includ acidul lactic, acidul piruvic și orice altă substanță acidă formată în procesele metabolismului tisular.

Importanța controlului fluxului sangvin cerebral de către dioxidul de carbon și ionii de hidrogen. Creșterea concentrației ionilor de hidrogen deprimă marcat activitatea neuronală. De aceea, este benefic faptul că această creștere induce de asemenea creșterea fluxului sangvin cerebral, care va îndepărta din țesuturile cerebrale ionii de hidrogen, dioxidul de carbon și alte substanțe acide. Scăderea dioxidului de carbon conduce la scăderea concentrației tisulare a acidului carbonic; acest efect, în asociere cu îndepărtarea celorlalte substanțe acide, restabilește concentrația normală a ionilor de hidrogen. Astfel, acest mecanism contribuie la menținerea constantă a concentrației ionilor de hidrogen în fluidele cerebrale și implicit la menținerea unui nivel normal, constant, al activității neuronale.

Deficitul de oxigen ca factor reglator al fluxului sangvin cerebral. Cu excepția perioadelor de activitate cerebrală intensă, rata utilizării oxigenului de către țesutul cerebral prezintă variații minime de 3,5 (± 0,2) mililitri de oxigen la 100 grame de țesut cerebral per minut. Dacă fluxul sangvin cerebral devine insuficient și nu mai asigură aportul minim de oxigen, hipoxia activează un mecanism care produce imediat vasodilatație, ceea ce restabilește valoarea normală a fluxului sangvin cerebral și a aportului de oxigen către țesuturile cerebrale. Astfel, acest mecanism local de reglare a fluxului sangvin funcționează la nivel cerebral în mod aproape identic ca și în arterele coronare, în mușchii scheletici și în majoritatea celorlalte arii vascularizate ale corpului.

Experimentele au indicat faptul că reducerea presiunii parțiale a oxigenului (PO_2) în *țesutul cerebral* sub valoarea de aproximativ 30 mmHg (valoarea normală fiind între 35 și 40 mmHg) determină imediat creșterea fluxului sangvin cerebral. Acest efect este benefic deoarece la valori mai mici ale PO_2, în special sub 20 mmHg, funcția cerebrală este afectată, fiind posibilă chiar instalarea stării de comă. Astfel, mecanismul de reglare locală a fluxului sangvin cerebral, activat de hipoxie, reprezintă un factor protector foarte important pentru prevenirea scăderii activității neuronale cerebrale și implicit pentru prevenirea afectării abilităților mintale.

Substanțele eliberate de astrocite reglează fluxul sangvin cerebral. Tot mai multe dovezi sugerează faptul că asocierea strânsă dintre activitatea neuronală și fluxul sangvin cerebral se datorează, parțial, substanțelor eliberate de *astrocite* (denumite și *celule astrogliale*) care înconjoară vasele de sânge din sistemul nervos central. Astrocitele sunt *celule non-neuronale* în formă de stea, care susțin și protejează neuronii, asigurând totodată și nutriția acestora. Aceste celule prezintă numeroase prelungiri care intră în contact cu neuronii și vasele sangvine înconjurătoare, asigurând un potențial mecanism pentru comunicarea neurovasculară. Astrocitele din substanța cenușie (*astrocite protoplasmatice*) prezintă prelungiri fine care acoperă majoritatea sinapselor și *prelungiri* de dimensiuni mai mari care se află în strânsă legătură cu peretele vascular (**Figura 62-1**).

Studii experimentale au arătat faptul că stimularea electrică a neuronilor excitatori glutaminergici duce la creșterea concentrației intracelulare a ionilor de calciu din prelungirile astrocitelor și la vasodilatația arteriolelor din proximitate. Alte studii au arătat că vasodilatația este mediată de câțiva metaboliți vasoactivi eliberați de astrocite. Deși mediatorii sunt încă necunoscuți, un rol important în medierea vasodilatației locale îl joacă oxidul nitric, metaboliții acidului arahidonic, ionii de potasiu, adenozina și alte substanțe eliberate de astrocite ca răspuns la stimularea neuronilor excitatori adiacenți.

Măsurarea fluxului sangvin cerebral și efectul activității cerebrale asupra acestuia. A fost perfectată o metodă pentru măsurarea simultană a fluxului sangvin la nivelul a 256 de arii izolate ale cortexului cerebral uman. În acest scop, *o substanță radioactivă, de exemplu xenon radioactiv, este injectată în artera carotidă; radioactivitatea fiecărei arii corticale este apoi înregistrată pe măsură ce substanța radioactivă circulă prin țesutul cerebral. Sunt utilizați 256 detectori cu scintilație de mici dimensiuni, amplasați pe suprafața cortexului.* Viteza creșterii și scăderii radioactivității fiecărei arii tisulare reprezintă o măsură directă a fluxului sangvin corespunzător acelui segment.

Utilizând această tehnică, a devenit cert faptul că fluxul sangvin prin fiecare segment cerebral se modifică cu până la 100-150% în câteva secunde, ca răspuns la modificările activității neuronale locale. De exemplu, simpla strângere a pumnului determină creșterea imediată a fluxului sangvin la nivelul cortexului motor controlateral. Cititul induce creșterea fluxului sangvin în special la nivelul ariilor vizuale ale cortexului occipital și în ariile percepției limbajului din cortexul temporal. Această metodă de măsurare poate fi de asemenea utilizată pentru localizarea focarului epileptic, deoarece în timpul unui atac fluxul sangvin cerebral local crește brusc și marcat la nivelul focarului de origine.

Ilustrând efectul activității neuronale locale asupra fluxului sangvin cerebral, **Figura 62-3** prezintă creșterea tipică a fluxului sangvin occipital înregistrat la pisică în timpul

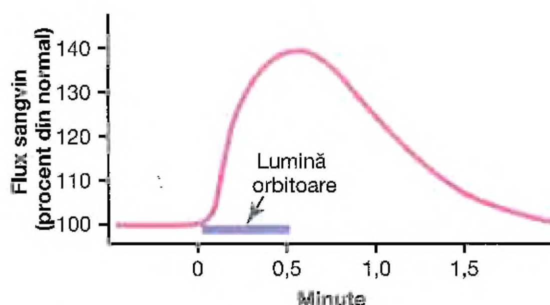


Figura 62-3. Creșterea fluxului sangvin la nivelul regiunilor occipitale înregistrat la pisică în timpul proiectării unei lumini puternice la nivelul ochilor.

proiectării la nivelul ochilor a unei lumini puternice timp de jumătate de minut.

Fluxul sangvin și activitatea neuronală din diferite regiuni ale creierului pot fi determinate și indirect prin *imagistică prin rezonanță magnetică funcțională (IRMf)*. Această metodă are la bază observația că hemoglobina bogată în oxigen (oxihemoglobina) și hemoglobina săracă în oxigen (deoxihemoglobina) din sânge se comportă diferit într-un câmp magnetic. *Deoxihemoglobina* este o moleculă *paramagnetică* (adică este atrasă de un câmp magnetic extern), în timp ce *oxihemoglobina* este *diamagnetică* (adică este respinsă de un câmp magnetic). Prezența deoxihemoglobinei într-un vas de sânge determină o diferență măsurabilă a semnalului protonic al vaselor sangvine și țesutului înconjurător. Semnalele dependente de nivelul de oxigen sangvin (BOLD, blood oxygen level-dependent) obținute prin IRMf depind de cantitatea totală de deoxihemoglobină din spațiul tridimensional (voxel) al țesutului cerebral investigat; acesta este influențat de rata fluxului sangvin, volumul de sânge și rata consumului de oxigen din regiunea respectivă a țesutului cerebral. Din acest motiv, IRMf BOLD oferă numai o estimare indirectă a fluxului sangvin regional, însă poate fi utilizată pentru a concepe hărți care arată ce părți ale creierului sunt activate în cadrul unui anumit proces mental.

O metodă IRM alternativă numită *atreial spin labeling (ASL)* poate fi folosită pentru o estimare cantitativă a fluxului sangvin regional. ASL are la bază manipularea semnalului de rezonanță magnetică al sângelui arterial înainte de a fi livrat în diferite regiuni ale creierului. Prin suprapunerea a două imagini în care sângele arterial este manipulat diferit, semnalul static de la protoni din restul țesutului dispare, și rămâne numai semnalul de la sângele arterial livrat. Tehnicile imagistice prin ASL și BOLD pot fi utilizate împreună pentru a evalua simultan fluxul sangvin cerebral regional și funcția neuronală.

Autoreglarea fluxului sangvin cerebral protejează țesutul cerebral în cazul modificării presiunii arteriale. În cursul activităților zilnice obișnuite, presiunea arterială poate fluctua semnificativ, ajungând la niveluri ridicate în stările de agitație sau în timpul activității fizice intense și scăzând în timpul somnului. „Autoreglarea" fluxului sangvin cerebral se realizează în mod eficient atunci când valoarea presiunii arteriale este cuprinsă între 60 și 140 mmHg. Cu alte cuvinte, presiunea arterială medie poate scădea brusc până la 60 mmHg, sau poate crește până la 140 mmHg, fără a se înregistra o variație semnificativă a fluxului sangvin cerebral. La persoanele cu hipertensiune, autoreglarea fluxului sangvin cerebral se

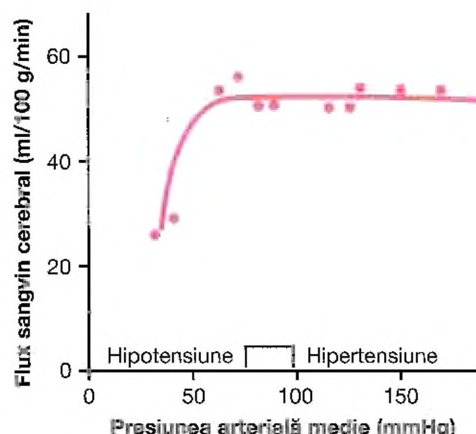


Figura 62-4. Efectul diferitelor valori ale presiunii arteriale medii, de la hipotensiune la hipertensiune, asupra fluxului sangvin cerebral, înregistrat la diferiți indivizi. (*Modificat după Lassen NA: Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. Physiol Rev 39:183, 1959.*)

realizează inclusiv atunci când presiunea arterială medie crește la valori de 160-180 mmHg. Acest fapt este ilustrat în **Figura 62-4**, care evidențiază fluxul sangvin cerebral măsurat atât la persoane normotensive cât și la pacienți cu hipertensiune sau hipotensiune arterială. Se observă că fluxul sangvin cerebral rămâne constant la valori ale presiunii arteriale medii cuprinse între 60 și 180 mmHg. Dacă însă presiunea arterială scade sub 60 mmHg, fluxul sangvin cerebral se reduce marcat.

Rolul sistemului nervos simpatic în reglarea fluxului sangvin cerebral. Sistemul circulator cerebral prezintă inervație simpatică bogată constituită din fibre nervoase cu traiect ascendent de la nivelul ganglionilor simpatici cervicali superiori care ajung la nivel cerebral însoțind arterele cerebrale. Aceste fibre se distribuie atât la nivelul arterelor cerebrale mari, cât și al arterelor care pătrund în substanța cerebrală. Cu toate acestea, secționarea nervilor simpatici sau stimularea ușoară până la moderată a acestora determină de obicei numai o variație minimă a fluxului sangvin cerebral deoarece mecanismul de autoreglare a fluxului sangvin este mai puternic decât influențele nervoase.

Când presiunea arterială medie crește brusc la valori foarte mari, de exemplu în timpul activității fizice intense sau în situații asociate cu creșterea activității circulatorii, sistemul nervos simpatic induce de obicei constricția arterelor cerebrale de calibru mare și mediu suficient de mult pentru a împiedica transmiterea presiunii ridicate la nivelul vaselor sangvine cerebrale de calibru redus. Acest efect este important pentru prevenirea hemoragiilor cerebrale - cu alte cuvinte, pentru împiedicarea producerii accidentelor vasculare cerebrale.

MICROCIRCULAȚIA CEREBRALĂ

La fel ca și în cazul celorlalte țesuturi ale organismului, numărul capilarelor sangvine cerebrale este maxim în ariile cu activitate metabolică intensă. Rata metabolică generală la nivelul substanței cenușii cerebrale, unde sunt localizați corpii celulari neuronali, este de aproximativ patru ori mai mare decât la nivelul substanței albe; în mod corespunzător, numărul capilarelor și rata fluxului sangvin sunt de asemenea de aproximativ patru ori mai mari la nivelul substanței cenușii.

Din punct de vedere structural, capilarele cerebrale sunt în mod caracteristic mult mai puțin „permeabile" decât capilarele sangvine din aproape orice alt țesut al corpului. Aceasta se explică parțial prin faptul că aceste capilare sunt susținute de „prelungiri gliale", care reprezintă mici proiecții ale celulelor gliale adiacente (de exemplu, celule astrogliale), care înconjoară toate suprafețele capilarelor și asigură suportul fizic necesar pentru a împiedica supradistensia capilarelor în cazul creșterii presiunii sangvine.

Pereții arteriolelor mici care se ramifică pentru a da naștere capilarelor cerebrale prezintă îngroșări la persoanele cu hipertensiune arterială, iar vasoconstricția este în permanență prezentă la nivelul acestor arteriole pentru a împiedica transmiterea presiunii ridicate la nivel capilar. Se va vedea în secțiunile următoare că atunci când aceste mecanisme de protecție împotriva transsudării lichidului nu mai funcționează, se dezvoltă edem cerebral grav care poate conduce rapid la comă și deces.

Accidentul vascular cerebral se produce prin obstrucția vaselor sangvine cerebrale

Aproape toate persoanele vârstnice prezintă ocluzii ale unor artere cerebrale de calibru redus, și în 10% din cazuri ocluzia arterială devine suficient de importantă pentru a produce dereglarea gravă a funcțiilor cerebrale, afecțiune denumită accident vascular cerebral (AVC).

Majoritatea accidentelor vasculare cerebrale sunt cauzate de formarea unor plăci de aterom la nivelul pereților arterelor cerebrale. Activarea mecanismului coagulării sangvine la nivelul acestor plăci induce formarea unui cheag care întrerupe fluxul sangvin arterial, determinând astfel pierderea acută a funcțiilor unei arii cerebrale localizate.

La aproximativ un sfert dintre persoanele cu accident vascular cerebral, hipertensiunea arterială este cauza care determină ruperea unui vas sangvin; consecutiv se produce hemoragie, cu comprimarea țesutului cerebral local și compromiterea funcțiilor acestuia. Efectele neurologice ale unui accident vascular sunt dependente de aria cerebrală afectată. Unul dintre cele mai frecvente tipuri de accident vascular este cel determinat de ocluzia *arterei cerebrale medii*, care irigă porțiunea mijlocie a emisferei cerebrale ipsilaterale. De exemplu, ocluzia arterei cerebrale medii stângi determină demență aproape completă deoarece este abolită funcția ariei Wernicke din emisfera cerebrală stângă (cu rol în înțelegerea limbajului vorbit), precum și incapacitatea de a pronunța cuvintele din cauza abolirii funcției ariei motorii a lui Broca (cu rol în formarea cuvintelor). În plus, pierderea funcțiilor ariilor motorii din emisfera stângă determină paralizie spastică a majorității mușchilor din jumătatea opusă a corpului.

Într-o manieră similară, obstrucția *arterei cerebrale posterioare* determină infarctul polului occipital al emisferei ipsilaterale, fenomen care conduce la pierderea bilaterală a vederii în jumătatea retinei de aceeași parte cu leziunea. Accidentele vasculare care afectează aportul sangvin al mezencefalului sunt deosebit de grave, deoarece pot suprima transmiterea impulsurilor nervoase prin căile principale care realizează legătura între creier și măduva spinării, ceea ce conduce *atât la anomalii senzoriale, cât și la disfuncții motorii.*

SISTEMUL LICHIDULUI CEFALORAHIDIAN

Volumul cutiei craniene și al canalului medular este de aproximativ 1600-1700 mililitri; *lichidul cefalorahidian* ocupă aproximativ 150 de mililitri din această capacitate, iar restul este ocupat de creier și măduva spinării. După cum este ilustrat în **Figura 62-5**, acest lichid este conținut în *ventriculii cerebrali*, în *cisternele subarahnoidiene* și în *spațiul subarahnoidian care înconjoară creierul și măduva spinării.* Toate aceste incinte comunică între ele, iar presiunea lichidului cefalorahidian este menținută la un nivel surprinzător de constant.

FUNCȚIA DE AMORTIZARE A LICHIDULUI CEFALORAHIDIAN

Una dintre funcțiile principale ale lichidului cefalorahidian constă în amortizarea contactului dintre substanța cerebrală și suprafața internă a cutiei craniene. Creierul și lichidul cefalorahidian au aproximativ aceeași greutate specifică (diferența este de aproximativ 4%), astfel încât creierul nu vine în contact cu suprafețele osoase, fiind înconjurat complet de lichid. Datorită acestui fapt, o lovitură la nivelul extremității cefalice, dacă nu este foarte puternică, deplasează simultan substanța cerebrală și cutia craniană, astfel încât nicio arie cerebrală nu este deformată temporar în urma impactului.

Contralovitura. Atunci când o lovitură la nivelul capului este extrem de puternică, este posibil ca aceasta să nu producă leziuni cerebrale la nivelul zonei de impact, ci în partea opusă. Fenomenul este cunoscut sub denumirea de „contralovitură" și se explică astfel: în momentul loviturii, deoarece lichidul cefalorahidian din dreptul zonei de impact este incompresibil, cutia craniană se deplasează odată cu creierul. În partea opusă zonei de impact, deplasarea bruscă a capului determină îndepărtarea temporară a cutiei craniene de creier din cauza inerției creierului, ceea ce conduce la apariția pentru o fracțiune de secundă a unui spațiu gol în zona respectivă a cutiei craniene. Ulterior,

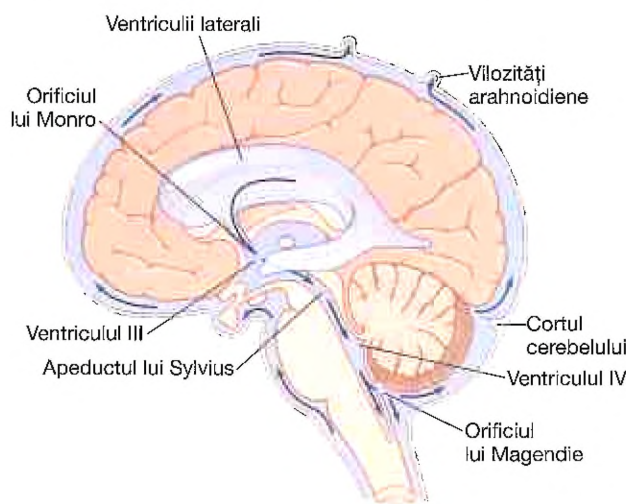


Figura 62-5. Săgețile indică sensul de circulație a lichidului cefalorahidian de la plexurile coroide din ventriculii laterali către vilozitățile arahnoidiene proeminente în sinusurile durei mater.

când mișcarea accelerată a capului încetează, creierul ocupă brusc spațiul gol creat și lovește suprafața internă a craniului de partea opusă zonei de impact.

Polii și suprafețele inferioare ale lobilor frontali și temporali, la nivelul cărora creierul vine în contact cu protuberanțele osoase de la baza craniului, sunt adeseori sediile în care se produc leziunile și *contuziile* după o lovitură puternică la nivelul capului, de exemplu o lovitură primită de un boxer. În cazul în care contuzia apare de aceeași parte cu locul de impact, atunci este o *leziune directă*; dacă se produce în partea opusă, atunci este o *leziune prin contralovitură*.

Leziunile directe și leziunile prin contralovitură se pot produce și prin accelerarea sau decelerarea rapidă în absența unui impact fizic cauzat de o lovitură la nivelul capului. În aceste situații creierul lovește suprafața internă a craniului, cu producerea unei leziuni directe, iar ulterior lovește suprafața internă a craniului de partea opusă, cu producerea unui leziuni prin contralovitură. Astfel de leziuni apar de exemplu în „sindromul bebelușului scuturat" sau în accidente de mașină.

FORMAREA, CIRCULAȚIA ȘI REABSORBȚIA LICHIDULUI CEFALORAHIDIAN

Lichidul cefalorahidian se formează cu o rată de aproximativ 500 mililitri pe zi, aceasta fiind de trei-patru ori mai mare decât volumul total al lichidului cefalorahidian la un moment dat. Aproximativ două treimi sau mai mult din acest lichid sunt *secretate de plexurile coroide* ale celor patru ventriculi, *în principal la nivelul celor doi ventriculi laterali*. Mici cantități suplimentare de lichid sunt secretate de suprafețele ependimare ale tuturor ventriculilor și de membranele arahnoide. De asemenea, o cantitate mică provine chiar de la nivelul creierului, având traiect prin spațiile perivasculare care înconjoară vasele sangvine cerebrale.

Săgețile din **Figura 62-5** indică traiectul canalelor principale de curgere a lichidului cefalorahidian de la *plexurile coroide* către sistemul lichidului cefalorahidian. Lichidul secretat în *ventriculii laterali* ajunge inițial în *ventriculul III*; la acest nivel primește mici cantități de lichid din ventriculul III și apoi are traiect descendent de-a lungul *apeductului lui Sylvius* către *ventriculul IV*, unde este secretată de asemenea o cantitate mică de lichid. În final, lichidul părăsește ventriculul IV prin trei mici deschideri, *două orificii laterale ale lui Luschka* și *orificiul central Magendie*, și pătrunde în *cisterna magna*, localizată retrobulbar și inferior de cerebel.

Cisterna magna se continuă cu *spațiul subarahnoidian* care este dispus în jurul creierului și al măduvei spinării. Aproape tot lichidul cefalorahidian are traiect ascendent de la cisterna magna prin spațiile subarahnoidiene din jurul emisferelor cerebrale. De la acest nivel, lichidul străbate numeroase *vilozități subarahnoidiene* care se proiectează în marele sinus venos sagital și în celelalte sinusuri venoase cerebrale. Astfel, orice cantitate suplimentară de lichid ajunge în sângele venos prin porii acestor vilozități.

Secreția la nivelul plexului coroid. *Plexul coroid*, al cărui mecanism de secreție este prezentat în **Figura 62-6**, este o

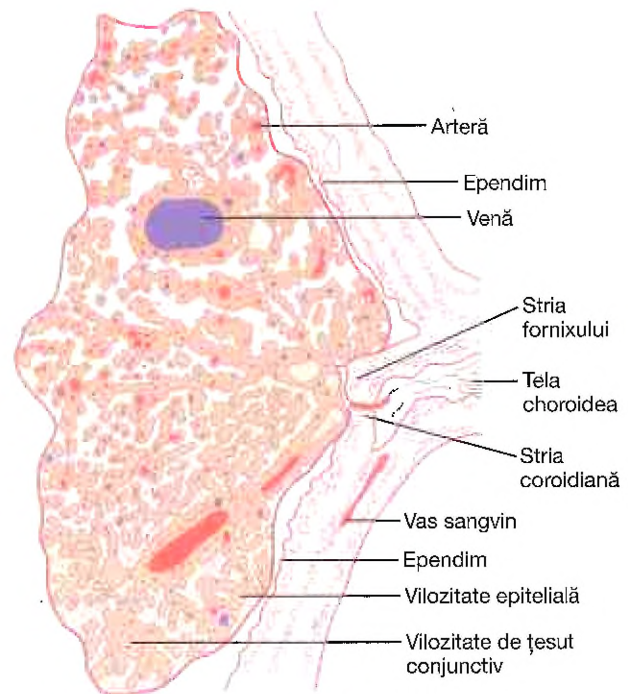


Figura 62-6. Plex coroid la nivelul unui ventricul lateral.

proeminență conopidiformă alcătuită din vase sangvine acoperite de un stat subțire de celule epiteliale. Acest plex se proiectează în cornul temporal al fiecărui ventricul lateral, porțiunea posterioară a ventriculului III și plafonul ventriculului IV.

Secreția de fluid în ventriculi, realizată de către plexul coroid, depinde în principal de transportul activ al ionilor de sodiu prin celulele epiteliale care tapetează suprafața externă a plexului. Ionii de sodiu încărcați pozitiv atrag cantități mari de ioni de clor încărcați negativ. Aceste două tipuri de ioni determină împreună creșterea cantității de clorură de sodiu osmotic activă din lichidul cefalorahidian, care induce aproape imediat transportul transmembranar al apei prin procesul de osmoză, asigurând astfel formarea componentei lichidiene a secreției.

Procese de transport mai puțin importante deplasează mici cantități de glucoză în lichidul cefalorahidian, dar și ioni de potasiu și ioni bicarbonat din lichidul cefalorahidian în capilare. Din acest motiv, caracteristicile finale ale lichidului cefalorahidian sunt următoarele: presiune osmotică aproximativ egală cu cea a plasmei; concentrația ionilor de sodiu de asemenea aproximativ egală cu cea din plasmă; concentrația ionilor de clor cu aproximativ 15% mai mare decât în plasmă; concentrația ionilor de potasiu cu aproximativ 40% mai mică decât în plasmă; iar concentrația glucozei cu aproximativ 30% mai mică decât în plasmă.

Absorbția lichidului cefalorahidian prin vilozitățile arahnoidiene. *Vilozitățile arahnoidiene* reprezintă proiecții digitiforme microscopice ale membranei arahnoide care străbat pereții sinusurilor venoase și pătrund în lumenul acestora. Vilozitățile alcătuiesc structuri macroscopice denumite *granulații arahnoidiene*, care sunt proeminente la nivelul sinusurilor.

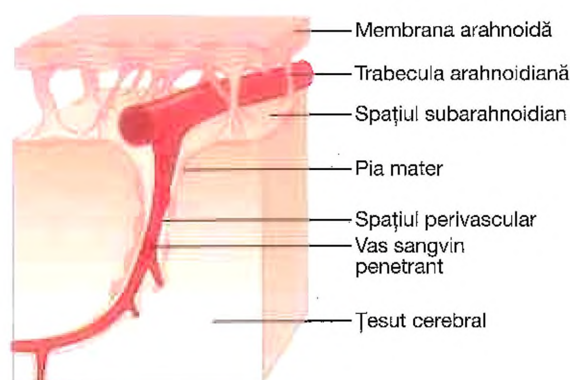


Figura 62-7. Drenajul unui spațiu perivascular în spațiul subarahnoidian. (*Reprodus după Ranson SW, Clark SL: Anatomy of the Nervous System. Philadelphia: WB Saunders, 1959.*)

Studiile de microscopie electronică au evidențiat faptul că celulele endoteliale care acoperă vilozitățile sunt străbătute de canale suficient de mari care permit trecerea relativ liberă în sângele venos a (1) lichidului cefalorahidian, (2) moleculelor de proteine dizolvate și (3) chiar a particulelor de mărimea eritrocitelor sau a leucocitelor.

Spațiile perivasculare și lichidul cefalorahidian. Arterele și venele cerebrale mari sunt localizate pe suprafața creierului, însă ramificațiile terminale ale acestora pătrund în substanța cerebrală, fiind învelite de un strat de pia mater - membrana care acoperă creierul - după cum se observă în **Figura 62-7**. Pia mater este numai parțial aderentă la vasele sangvine, astfel încât între aceasta și fiecare vas există un spațiu denumit *spațiul perivascular*. Ca urmare, spațiile perivasculare sunt localizate atât în jurul arterelor, cât și în jurul venelor cerebrale, până la nivelul arteriolelor și venulelor.

Funcția limfatică a spațiilor perivasculare. La fel ca și în restul corpului, o cantitate mică de proteine difuzează din capilarele cerebrale în spațiile interstițiale. Deoarece în țesutul cerebral nu sunt prezente vase limfatice propriu-zise, surplusul de proteine de la acest nivel este îndepărtat din țesut odată cu lichidul care curge în spațiile subarahnoidiene prin spațiile perivasculare. Atunci când ajung în spațiile subarahnoidiene, proteinele intră în componența lichidului cefalorahidian, urmând a fi absorbite în venele cerebrale mari prin *vilozitățile arahnoidiene*. Astfel, spațiile perivasculare reprezintă un sistem limfatic specializat al substanței cerebrale.

Pe lângă transportul de lichid și proteine, spațiile perivasculare îndepărtează de la nivel cerebral și particule străine. De exemplu, în cazul unei infecții cerebrale, leucocitele necrozate și alte resturi celulare sunt îndepărtate de la nivelul substanței cerebrale prin spațiile perivasculare.

Presiunea lichidului cefalorahidian

Presiunea normală a lichidului cefalorahidian *în cazul unei persoane aflate în clinostatism* este în medie de 130 milimetri coloană de apă (10 mmHg), dar poate varia între 65 mmH_2O și 195 mmH_2O, inclusiv la un individ sănătos.

Vilozitățile arahnoidiene reglează presiunea lichidului cefalorahidian (LCR). Rata normală a formării lichidului cefalorahidian rămâne aproape constantă, astfel încât variațiile acestui parametru reprezintă rareori un factor de control al presiunii. În schimb, vilozitățile arahnoidiene funcționează asemeni unor „valve" care permit lichidului cefalorahidian și conținutului acestuia să treacă cu ușurință în sângele sinusurilor venoase, însă nu permit curgerea retrogradă a sângelui în direcție opusă. În mod normal, funcția de valvă a vilozităților permite trecerea în sânge a lichidului cefalorahidian atunci când presiunea LCR este cu cel puțin 1,5 mmHg mai mare decât presiunea sângelui din sinusurile venoase. Ulterior, dacă presiunea lichidului cefalorahidian crește peste această valoare, valvele se deschid mai larg, astfel încât în condiții normale presiunea lichidului cefalorahidian nu crește aproape niciodată cu mai mult de câțiva milimetri coloană de mercur față de presiunea din sinusurile venoase cerebrale.

În anumite afecțiuni cerebrale se produce obstrucția vilozităților cauzată de particule mari, de fibroză sau de surplusul de celule sangvine care a pătruns în lichidul cefalorahidian. Obstrucția poate conduce la creșterea presiunii LCR, după cum urmează.

Afecțiuni cerebrale asociate cu creșterea presiunii lichidului cefalorahidian. Tumorile cerebrale voluminoase determină adeseori creșterea presiunii lichidului cefalorahidian prin diminuarea reabsorbției în sânge a acestui lichid. Ca urmare, presiunea LCR poate crește până la 500 milimetri coloană de apă (37 mmHg), devenind astfel de aproximativ patru ori mai mare decât în mod normal.

Presiunea lichidului cefalorahidian crește de asemenea considerabil în prezența *hemoragiei* intracraniene sau a *infecției* intracraniene. În ambele situații, în LCR se acumulează rapid numeroase eritrocite și/sau leucocite care obstruează canaliculele de absorbție de la nivelul vilozităților arahnoidiene. Acest efect induce uneori creșterea presiunii LCR până la 400-600 mmH_2O (de aproximativ de patru ori peste valoarea normală).

Există cazuri în care presiunea lichidului cefalorahidian este crescută de la naștere. Această anomalie este determinată de rezistența crescută la reabsorbția lichidului prin vilozitățile arahnoidiene, cauzată de un număr prea mic de vilozități sau de tulburări de absorbție la nivelul vilozităților. Acest aspect va fi abordat ulterior, în cadrul discuției despre *hidrocefalie*.

Măsurarea presiunii lichidului cefalorahidian. Metoda obișnuită pentru măsurarea presiunii lichidului cefalorahidian este foarte simplă și constă în următoarele: în primul rând, persoana este plasată în decubit lateral, astfel încât presiunea lichidului din canalul spinal este egală cu presiunea lichidului din cutia craniană. În regiunea lombară a canalului spinal, inferior de extremitatea caudală a măduvei, este inserat un ac pentru puncție spinală conectat la o eprubetă verticală din sticlă deschisă în partea superioară. Lichidul spinal poate ascensiona în eprubetă fără a întâmpina rezistență. Dacă se ridică până la 136 mm deasupra nivelului acului, atunci se afirmă că presiunea LCR este de 136 mmH_2O, sau împărțind această valoare la 13,6 (care este greutatea specifică a mercurului) se obține o valoare a presiunii de 10 mmHg.

Obstrucția circulației lichidului cefalorahidian poate produce hidrocefalie. Termenul „hidrocefalie" semnifică prezența unei cantități în exces de apă în cutia craniană. Această afecțiune este clasificată frecvent în *hidrocefalie comunicantă* și *hidrocefalie non-comunicantă*. În hidrocefalia

comunicantă, lichidul poate curge cu ușurință din sistemul ventricular în spațiul subarahnoidian, în timp ce în hidrocefalia non-comunicantă efluxul lichidian din unul sau mai mulți ventriculi este blocat.

De obicei, hidrocefalia *non-comunicantă* este consecința *blocării apeductului lui Sylvius* din cauza *atreziei* (închiderii) înainte de naștere (situație întâlnită la mulți nou-născuți) sau a obstruării de către o tumoră cerebrală (situație care poate surveni la orice vârstă). Pe măsură ce lichidul este secretat de către plexurile coroide în cei doi ventriculi laterali și în ventriculul III, volumele acestor trei ventriculi cresc foarte mult. Aceștia comprimă substanța cerebrală de cutia craniană, astfel încât aceasta devine în final o lamă subțire de țesut. La nou-născuți, presiunea crescută determină de asemenea mărirea volumului cutiei craniene deoarece sutura oaselor craniului nu este încă definitivă.

Hidrocefalia *comunicantă* este cauzată de obicei de întreruperea fluxului LCR la nivelul spațiilor subarahnoidiene din jurul regiunilor cerebrale bazale, sau de obstrucția vilozităților arahnoidiene la nivelul cărora lichidul este în mod normal reabsorbit în sinusurile venoase. Ca urmare, lichidul se acumulează atât în jurul creierului, cât și în interiorul ventriculilor (într-o măsură mai mică). În cazul în care afecțiunea apare la nou-născuți - a căror cutie craniană este elastică și poate fi destinsă - se produce și creșterea marcată a volumului craniului; indiferent de vârstă, se pot produce leziuni cerebrale. Una dintre modalitățile de tratament în diferite tipuri de hidrocefalie constă în plasarea pe cale chirurgicală a unui șunt, reprezentat de un tub de silicon, care unește unul dintre ventriculii cerebrali cu cavitatea peritoneală, la nivelul căreia surplusul de lichid poate fi absorbit în sânge.

Bariera sânge-LCR și bariera hematoencefalică

După cum a fost subliniat anterior, concentrațiile în LCR ale unor constituenți importanți ai lichidului cefalorahidian sunt diferite de concentrațiile acestora în lichidele extracelulare din restul corpului. Mai mult, pasajul multor substanțe cu greutate moleculară mare din circulație în lichidul cefalorahidian sau în lichidele interstițiale cerebrale se realizează cu dificultate sau este absent, chiar dacă aceleași substanțe pătrund cu ușurință în lichidele interstițiale din restul corpului. De aceea, se afirmă că între sânge și lichidul cefalorahidian există *bariera licvohematică*, iar între sânge și lichidele interstițiale cerebrale există *bariera hematoencefalică*.

În toate ariile parenchimului cerebral există bariere atât la nivelul plexului coroid cât și la nivelul membranelor capilarelor tisulare, *cu excepția unor regiuni ale hipotalamusului, glandei pineale și ariei postrema*, la nivelul cărora substanțele difuzează cu mai multă ușurință în spațiile tisulare. Difuziunea facilă la nivelul acestor arii este importantă, deoarece aici există receptori senzoriali care răspund la modificări specifice produse în lichidele organismului - de exemplu, la modificări ale osmolalității și ale glicemiei - precum și receptori pentru hormoni peptidici care reglează senzația de sete, cum ar fi angiotensina II. Bariera hematoencefalică conține și molecule de transport specifice care facilitează transportul hormonilor din sânge în hipotalamus (de exemplu transportul leptinei) la nivelul căruia aceștia se leagă de receptori specifici care controlează alte funcții, precum apetitul și activitatea sistemului nervos simpatic.

În general, barierele sânge-LCR și hematoencefalică sunt înalt permeabile pentru apă, dioxid de carbon, oxigen și pentru majoritatea substanțelor liposolubile, cum sunt alcoolul și anestezicele; ele au permeabilitate redusă pentru electroliți precum sodiul, clorul și potasiul și sunt aproape complet impermeabile pentru proteinele plasmatice și pentru majoritatea moleculelor organice mari non-liposolubile. În consecință, din cauza acestor bariere este adeseori imposibilă obținerea unor concentrații eficiente ale unor substanțe cu rol terapeutic în lichidul cefalorahidian și în parenchimul cerebral, cum este situația pentru anticorpi (care sunt de natură proteică) și medicamentele non-liposolubile.

Substratul permeabilității reduse a acestor bariere este reprezentat de modul în care celulele endoteliale ale capilarelor cerebrale sunt unite între ele. Între acestea există *joncțiuni strânse*. Cu alte cuvinte, membranele celulelor endoteliale adiacente sunt strâns unite și între ele nu există pori, așa cum este cazul în majoritatea celorlalte capilare ale organismului.

Edemul cerebral

Una dintre cele mai grave complicații ale dinamicii anormale a lichidului cerebral este reprezentată de apariția *edemului cerebral*. Deoarece creierul este conținut în cutia craniană care este inextensibilă, acumularea lichidului de edem comprimă vasele sangvine, astfel încât fluxul sangvin se reduce dramatic iar țesutul cerebral este distrus.

Edemul cerebral apare fie din cauza creșterii marcate a presiunii capilare fie ca urmare a lezării pereților capilari, în ambele cazuri fiind prezentă creșterea permeabilității pentru lichid a pereților vasculari. O cauză foarte comună este reprezentată de loviturile puternice la nivelul capului care produc *contuzii cerebrale*, situație în care țesuturile și capilarele cerebrale sunt lezate, iar lichidul capilar difuzează în țesuturile traumatizate.

După instalarea edemului cerebral sunt inițiate prin mecanisme de feedback pozitiv două cercuri vicioase:

1. Edemul comprimă vasele sangvine. Acest efect reduce fluxul sangvin și produce ischemie cerebrală. Ischemia determină dilatație arteriolară, ceea ce accentuează creșterea presiunii capilare. Creșterea presiunii capilare determină acumularea suplimentară de lichid, astfel încât edemul se agravează progresiv.
1. Fluxul sangvin redus se asociază cu scăderea aportului tisular de oxigen. În consecință, permeabilitatea capilarelor crește, ceea ce permite transsudarea unei cantități crescute de lichid; de asemenea, determină și oprirea activității pompelor de sodiu de la nivelul membranelor neuronale, astfel încât volumul neuronilor crește prin acumularea intracelulară de lichid.

Odată inițiate aceste cercuri vicioase, pentru prevenirea distrugerii totale a substanței cerebrale trebuie instituite măsuri terapeutice agresive. Una dintre aceste măsuri constă în perfuzia intravenoasă a unei substanțe osmotic active, de exemplu a unei soluții foarte concentrate de manitol. Manitolul atrage prin osmoză lichidul din țesutul cerebral și astfel întrerupe cercurile vicioase. O altă procedură constă în îndepărtarea rapidă a lichidului din ventriculii cerebrali laterali prin efectuarea unei puncții ventriculare cu ac, ceea ce conduce la scăderea presiunii intracerebrale.

METABOLISMUL CEREBRAL

La fel ca și alte țesuturi, creierul necesită oxigen și substanțe nutritive pentru susținerea necesităților metabolice. Există totuși particularități ale metabolismului cerebral care merită a fi menționate.

Rata metabolică cerebrală totală și rata metabolică a neuronilor. În condiții de repaus, însă în stare de veghe, metabolismul cerebral reprezintă 15% din metabolismul total al organismului, chiar dacă masa cerebrală reprezintă numai 2% din masa corporală totală. Ca urmare, în condiții de repaus, metabolismul cerebral per unitate de masă tisulară este de aproximativ 7,5 ori mai mare decât rata metabolică medie a altor țesuturi.

Acest metabolism ridicat se datorează în cea mai mare parte neuronilor și nu celulelor gliale de susținere. Metabolismul neuronal este important în primul rând pentru transportul ionilor prin membranele celulare, în principal pentru transportul ionilor de sodiu și calciu în afara neuronilor și pentru transportul ionilor de potasiu în interiorul acestora. Cu ocazia transmiterii fiecărui potențial de acțiune la nivel neuronal, acești ioni sunt transportați pasiv prin membrana celulară în sensul gradientului lor de concentrație, astfel încât restabilirea gradientelor transmembranare de concentrație implică intensificarea transportului ionic transmembranar activ. Prin urmare, în timpul activității cerebrale intense, metabolismul neuronal poate crește cu până la 100-150%.

Necesarul de oxigen al creierului - absența metabolismului anaerob semnificativ. Majoritatea țesuturilor organismului rămân viabile în absența oxigenului timp de mai multe minute, unele chiar până la 30 de minute. În acest interval de timp, celulele obțin energia necesară prin procese de metabolism anaerob, adică prin eliberarea de energie în urma scindării glucozei și glicogenului, fără combinarea produșilor intermediari de metabolism rezultați cu oxigenul. Aceste procese generează energie numai cu prețul consumului unor cantități imense de glucoză și glicogen, dar au rolul de a menține celulele viabile.

Creierul însă nu poate susține un metabolism anaerob atât de intens. Unul dintre motive este reprezentat de rata metabolică ridicată a neuronilor, astfel încât cea mai mare parte a activității neuronale depinde în fiecare moment de aportul sangvin de oxigen. Asociind toți acești factori, devine evident motivul pentru care întreruperea bruscă a fluxului sangvin cerebral sau dispariția bruscă totală a oxigenului din sânge conduc la instalarea stării de inconștiență în 5-10 secunde.

În condiții normale, cea mai mare parte a energiei cerebrale este asigurată de glucoză. În condiții normale, aproape toată energia utilizată de celulele creierului este asigurată de glucoză, care este preluată din circulație. La fel ca și în cazul oxigenului, glucoza este în permanență obținută din sângele capilar; în orice moment, în neuroni este stocată glucoză sub formă de glicogen într-o cantitate suficientă pentru un interval de numai aproximativ două minute.

O trăsătură caracteristică a aportului neuronal de glucoză constă în faptul că transportul glucozei prin membrana neuronală nu este dependent de insulină, cu toate că insulina este necesară pentru transportul glucozei în majoritatea celorlalte celule ale organismului. Ca urmare, în cazul pacienților cu diabet sever, la care secreția de insulină este practic nulă, glucoza poate difuza cu ușurință în neuroni - fapt extrem de benefic deoarece împiedică afectarea funcțiilor psihice. Însă în cazul administrării unei supradoze de insulină la un pacient cu diabet zaharat, concentrația sangvină a glucozei poate scădea extrem de mult, deoarece insulina în exces determină transportul rapid al unei mari cantități de glucoză sangvină în celulele non-neuronale sensibile la insulină, în special în miocite și hepatocite. În această situație, în sânge rămâne o cantitate de glucoză insuficientă pentru funcționarea adecvată a neuronilor, astfel încât funcțiile psihice sunt sever afectate, ceea ce conduce uneori la comă și mai frecvent la tulburări mintale și dereglări psihotice - toate acestea fiind cauzate de administrarea unor supradoze de insulină.

Bibliografie

Ainslie PN, Duffin J: Integration of cerebrovascular CO2 reactivity and chemoreflex control of breathing: mechanisms of regulation, measurement, and interpretation. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 296:R1473, 2009.

Barres BA: The mystery and magic of glia: a perspective on their roles in health and disease. Neuron 60:430, 2008.

Chesler M: Regulation and modulation of pH in the brain. Physiol Rev 83:1183, 2003.

Damkier HH, Brown PD, Praetorius J: Cerebrospinal fluid secretion by the choroid plexus. Physiol Rev 93:1847, 2013.

Dunn KM, Nelson MT: Neurovascular signaling in the brain and the pathological consequences of hypertension. Am J Physiol Heart Circ Physiol 306:H1, 2014.

Filosa JA, Iddings JA: Astrocyte regulation of cerebral vascular tone. Am J Physiol Heart Circ Physiol 305:H609, 2013.

Gore JC: Principles and practice of functional MRI of the human brain. J Clin Invest 112:4, 2003.

Haydon PG, Carmignoto G: Astrocyte control of synaptic transmission and neurovascular coupling. Physiol Rev 86:1009, 2006.

Iadecola C, Nedergaard M: Glial regulation of the cerebral microvasculature. Nat Neurosci 10:1369, 2007.

Iliff JJ, Nedergaard M: Is there a cerebral lymphatic system? Stroke 44(6 Suppl 1):S93, 2013.

Kahle KT, Simard JM, Staley KJ, et al: Molecular mechanisms of ischemic cerebral edema: role of electroneutral ion transport. Physiology (Bethesda) 24:257, 2009.

Pires PW, Dams Ramos CM, Matin N, Dorrance AM: The effects of hypertension on the cerebral circulation. Am J Physiol Heart Circ Physiol 304:H1598, 2013.

Schönfeld P, Reiser G: Why does brain metabolism not favor burning of fatty acids to provide energy? Reflections on disadvantages of the use of free fatty acids as fuel for brain. J Cereb Blood Flow Metab 33:1493, 2013.

Sloan SA, Barres BA: Mechanisms of astrocyte development and their contributions to neurodevelopmental disorders. Curr Opin Neurobiol 27C:75, 2014.

Syková E, Nicholson C: Diffusion in brain extracellular space. Physiol Rev 88:1277, 2008.



PARTEA

XII

Fiziologia tubului digestiv

CUPRINS



Principii generale ale funcțiilor tubului digestiv – motilitatea, controlul nervos și vascularizația

Tubul digestiv asigură organismului un aport continuu de apă, electroliți, vitamine și substanțe nutritive. Pentru realizarea acestui scop sunt necesare: (1) deplasarea alimentelor de-a lungului tractului digestiv; (2) secreția sucurilor digestive și digestia alimentelor; (3) absorbția apei, a diferiților electroliți, a vitaminelor și a produșilor de digestie; (4) vascularizația organelor gastrointestinale prin care sunt transportate substanțele nutritive absorbite și (5) controlul tuturor acestor funcții prin sisteme locale, nervoase și hormonale.

Figura 63-1 ilustrează tractul digestiv în întregime. Fiecare parte a acestuia este adaptată la funcțiile specifice pe care le îndeplinește: unele părți sunt adaptate la tranzitul alimentar propriu-zis, precum esofagul; altele la depozitarea temporară a alimentelor, cum este cazul stomacului; iar alte părți sunt adaptate pentru a asigura digestia și absorbția, precum intestinul subțire. În acest capitol sunt prezentate principiile de bază ale funcționării întregului tract digestiv, iar în capitolele următoare vor fi discutate funcțiile specifice ale diferitelor segmente ale tractului gastrointestinal.

PRINCIPIILE GENERALE ALE MOTILITĂȚII GASTROINTESTINALE

ANATOMIA FUNCȚIONALĂ A PERETELUI GASTROINTESTINAL

Figura 63-2 ilustrează o secțiune transversală tipică prin peretele intestinal, care cuprinde următoarele straturi, de la suprafață spre profunzime: (1) *seroasa*, (2) un *strat longitudinal de mușchi neted*, (3) un *strat circular de mușchi neted*, (4) *submucoasa* și (5) *mucoasa*. În plus, în straturile profunde ale mucoasei există un număr mic de mănunchiuri de fibre musculare netede care formează *musculara mucoasei*. Funcțiile motorii ale intestinului sunt îndeplinite de către diferitele straturi de mușchi neted.

Caracteristicile generale și funcționarea musculaturii netede au fost descrise în Capitolul 8, care ar trebui revăzut ca bază teoretică pentru următoarele secțiuni ale acestui capitol.

Musculatura netedă gastrointestinală funcționează ca un sincițiu. Fibrele musculare netede din structura tractului gastrointestinal au fiecare o lungime de 200–500 de microni și un diametru de 2–10 microni și sunt dispuse în mănunchiuri de până la 1000 de fibre paralele. În *stratul muscular longitudinal*, mănunchiurile sunt dispuse longitudinal de-a lungul tractului intestinal, iar în *stratul muscular circular* sunt dispuse în jurul intestinului.

În fiecare mănunchi, fibrele musculare sunt conectate electric între ele prin numeroase *joncțiuni gap*, care permit pasajul ionilor de la o celulă musculară la alta împotriva unei rezistențe minime. Prin urmare, impulsurile electrice care inițiază contracțiile musculare se pot transmite rapid de la o fibră la alta, în interiorul unui mănunchi, și circulă mult mai rapid în sens longitudinal de-a lungul mănunchiului, decât în sens circumferențial.

Fiecare mănunchi de fibre musculare netede este parțial separat de următorul prin țesut conjunctiv lax, însă mănunchiurile musculare fuzionează între ele în mai multe locuri, astfel încât, în realitate, fiecare strat muscular reprezintă o rețea ramificată de mănunchiuri musculare netede. Prin urmare, fiecare strat muscular funcționează ca un *sincițiu* și, în acest fel, când un potențial de acțiune se formează oriunde la nivelul masei musculare netede, el se transmite în toate direcțiile. Distanța pe care o parcurge va depinde de excitabilitatea musculară, uneori oprindu-se după câțiva milimetri, iar alteori transmițându-se pe o distanță de mai mulți centimetri sau chiar pe toată lungimea și circumferința tractului intestinal.

De asemenea, fiindcă mai există câteva conexiuni în plus între stratul muscular longitudinal și cel circular, stimularea unuia dintre straturi va antrena adesea și stimularea celuilalt strat.

Activitatea electrică a musculaturii netede gastrointestinale

Musculatura netedă a tractului gastrointestinal este stimulată de o activitate electrică intrinsecă, lentă, aproape continuă de-a lungul membranelor fibrelor musculare. Această activitate are la bază două tipuri de unde electrice: (1) *unde lente* și (2) *potențiale de vârf*, ambele fiind ilustrate în **Figura 63-3**. În plus, voltajul potențialului membranar de repaus al musculaturii netede gastrointestinale poate fi modificat în diferite grade, astfel încât poate avea efecte importante în controlul activității motorii a tractului gastrointestinal.

Undele lente. Majoritatea contracțiilor gastrointestinale se produc ritmic, iar acest ritm este determinat, în principal, de frecvența așa-numitelor "unde lente" ale musculaturii netede. Aceste unde, ilustrate în **Figura 63-3**, nu sunt potențiale de

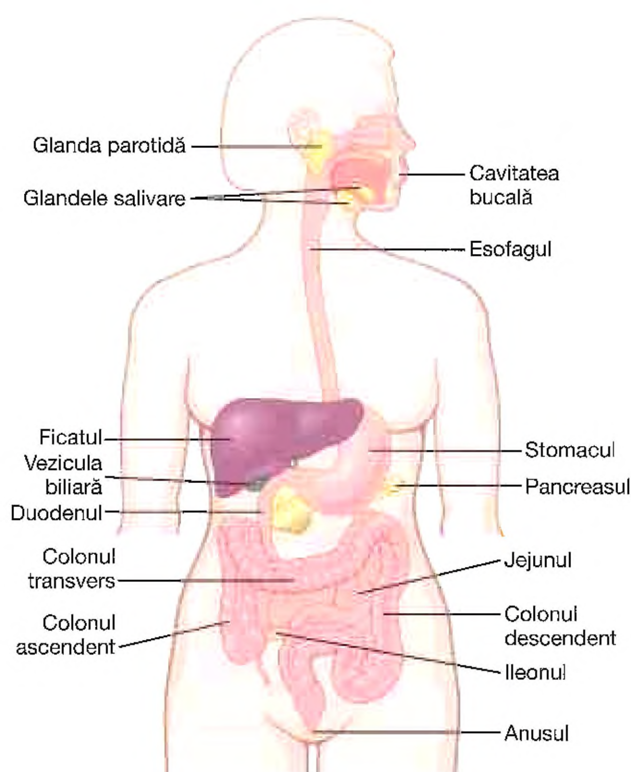


Figura 63-1. Tubul digestiv

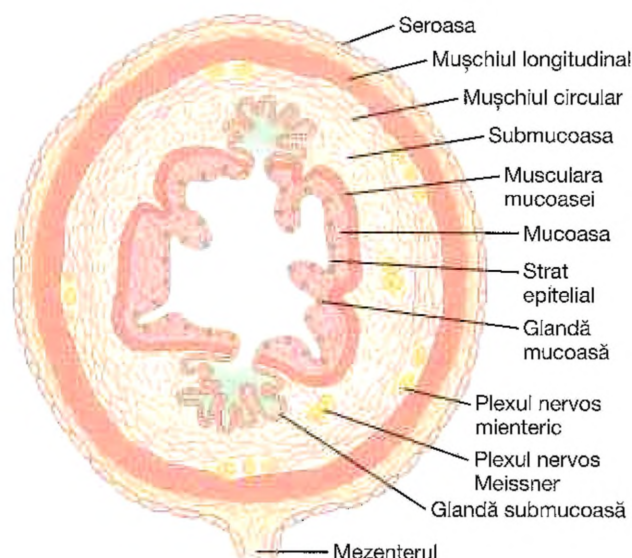


Figura 63-2. Secțiune transversală prin intestin.

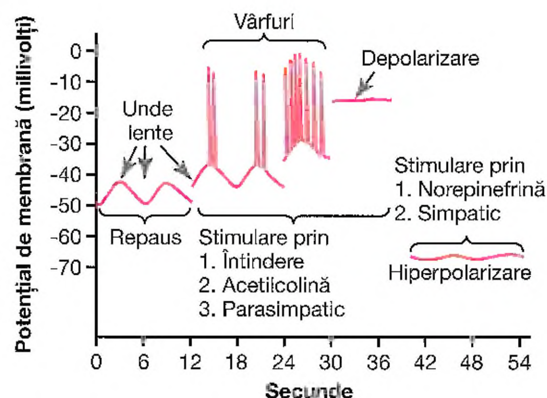


Figura 63-3. Potențiale de membrană ale mușchiului neted intestinal. Se remarcă undele lente, potențialele de vârf, depolarizarea totală și hiperpolarizarea, toate survenind în diferite condiții fiziologice ale intestinului.

acțiune. În schimb, ele sunt variații ondulatorii lente ale potențialului membranar de repaus. Intensitatea acestora variază de obicei între 5 și 15 milivolți, iar frecvența lor variază între 3–12 pe minut în diferite părți ale tractului gastrointestinal: se formează aproximativ 3 unde la nivelul corpului gastric, până la 12 unde în duoden și aproximativ 8-9 unde în porțiunea distală a ileonului.

Cauza exactă a formării undelor lente nu este complet elucidată, deși se pare că acestea se produc în urma interacțiunilor complexe dintre celulele musculare netede și celule specializate, numite *celulele interstițiale Cajal,* care ar funcționa asemenea unui *pacemaker electric* pentru celulele musculare netede. Aceste celule interstițiale formează împreună o rețea și se interpun între straturile musculare netede, stabilind contacte de tip sinaptic cu celulele musculare netede. Celulele interstițiale Cajal prezintă modificări ciclice ale potențialului membranar, datorită canalelor ionice unice care se deschid periodic, producând curenți de influx (pacemaker) capabili să genereze unde lente.

Cel mai frecvent, undele lente nu sunt suficiente pentru a determina contracții musculare la nivelul segmentelor tractului gastrointestinal, *poate doar cu excepția stomacului.* În schimb, stimulează cu precădere formarea potențialelor de vârf intermitente, iar acestea sunt cele care vor produce de fapt contracția musculară.

Potențiale de vârf. Potențialele de vârf sunt adevăratele potențiale de acțiune. Ele apar automat când potențialul membranar de repaus al musculaturii netede gastrointestinale crește peste -40 de milivolți (potențialul membranar de repaus al fibrei musculare netede din intestin se află, în mod normal, cuprins între -50 și -60 de milivolți). Se observă în **Figura 63-3** că, de fiecare dată când undele lente cresc temporar peste valoarea de -40 milivolți, apar potențiale de vârf corespunzătoare acestor creșteri. Cu cât crește mai mult potențialul undelor lente, cu atât crește frecvența potențialelor de vârf, de obicei între 1 și 10 vârfuri pe secundă. Potențialele de vârf formate la nivelul musculaturii gastrointestinale au o durată de 10–40 de ori mai mare decât potențialele de acțiune ale fibrelor nervoase mari, fiecare potențial de vârf din musculatura gastrointestinală având o durată cuprinsă între 10 și 20 de milisecunde.

O altă deosebire importantă între potențialele de acțiune ale musculaturii netede gastrointestinale și cele ale fibrelor nervoase constă în felul în care sunt generate. În cazul fibrelor nervoase, potențialele de acțiune sunt generate, aproape în totalitate, în urma influxului rapid de ioni de sodiu în interiorul fibrelor, prin canalele de sodiu. În ceea ce privește fibrele musculare netede de la nivel gastrointestinal, canalele ionice responsabile de

generarea potențialelor de acțiune sunt întrucâtva diferite. Ele permit influxul unui număr mare de ioni de calciu împreună cu un număr mai mic de ioni de sodiu și, prin urmare, sunt numite *canale de calciu-sodiu*. Aceste canale se deschid și se închid mai lent decât canalele rapide de sodiu din fibrele nervoase mari. Ritmul lent cu care se deschid și se închid aceste canale de calciu-sodiu este responsabil de durata lungă a potențialelor de acțiune. De asemenea, deplasarea unui număr mare de ioni de calciu în interiorul fibrei musculare, în timpul potențialului de acțiune, are un rol aparte în producerea contracției fibrelor musculare intestinale, după cum se va arăta în următoarele paragrafe.

Variațiile de voltaj ale potențialului membranar de repaus. În plus față de undele lente și potențialele de vârf, voltajul inițial al potențialului membranar de repaus al musculaturii netede se poate modifica la rândul său. În condiții normale, potențialul membranar de repaus este în medie aproximativ -56 de milivolți, dar mulți factori pot determina modificarea acestei valori. Când valoarea negativă a potențialului scade, fază numită *depolarizare* membranară, excitabilitatea fibrelor musculare crește. Când valoarea negativă a potențialului crește, fază numită *hiperpolarizare*, excitabilitatea fibrelor musculare scade.

Factorii care depolarizează membrana, anume cei care îi cresc excitabilitatea, sunt: (1) *întinderea* mușchiului, (2) stimularea de către *acetilcolina* eliberată din terminațiile *nervilor parasimpatici* și (3) stimularea produsă de câțiva *hormoni gastrointestinali specifici*.

Există anumiți factori importanți care cresc negativitatea potențialului membranar și care, în acest fel, hiperpolarizează membrana și reduc excitabilitatea fibrelor musculare: (1) efectul *norepinefrinei* sau al *epinefrinei* asupra membranei fibrelor musculare și (2) stimularea produsă de nervii simpatici, ale căror terminații secretă în special norepinefrină.

Influxul ionilor de calciu determină contracția musculaturii netede. Contracția musculaturii netede apare ca răspuns la influxul ionilor de calciu în interiorul fibrei musculare. După cum s-a arătat în Capitolul 8, ionii de calciu acționează printr-un mecanism aflat sub controlul calmodulinei și activează filamentele de miozină din fibra musculară, inducând apariția forțelor de atracție dintre filamentele de miozină și filamentele de actină. În acest fel se va produce contracția musculaturii.

Undele lente nu determină influxul ionilor de calciu în fibra musculară netedă (ci doar influxul ionilor de sodiu). Ca urmare, undele lente ca atare nu determină contracție musculară. În schimb, în timpul potențialelor de acțiune, generate de vârfurile undelor lente, cantități semnificative de ioni de calciu pătrund în interiorul fibrelor și produc cea mai mare parte a contracției.

Contracția tonică a unor mușchi netezi gastrointestinali. Anumiți mușchi netezi din structura tractului gastrointestinal manifestă *contracție tonică*, precum și contracții ritmice. Contracția tonică este continuă și nu se asociază cu ritmul electric de bază al undelor lente, ci adesea poate avea o durată de câteva minute sau chiar ore. Contracția tonică adesea crește sau descrește în intensitate, dar procesul contractil continuă.

Contracția tonică este uneori generată de potențiale de vârf repetitive și continue, iar cu cât frecvența lor este mai mare, cu atât mai mare va fi și gradul contracției. În alte cazuri, contracția tonică este provocată de hormoni sau de alți factori care generează depolarizări parțiale continue ale membranei musculaturii netede, fără să determine, propriu-zis, potențiale de acțiune. O a treia cauză responsabilă de apariția contracției tonice este influxul continuu al ionilor de calciu în interiorul celulei, independent de variațiile potențialului membranar. Modul de funcționare a acestui potențial este încă necunoscut.

CONTROLUL NERVOS AL ACTIVITĂȚII GASTROINTESTINALE – SISTEMUL NERVOS ENTERIC

Tractul gastrointestinal dispune de un sistem nervos propriu, numit *sistem nervos enteric*. Acesta se află în întregime în peretele intestinal, începând de la esofag și până la nivelul anusului. Sistemul nervos enteric conține aproximativ 100 de milioane de neuroni, număr aproape egal cu acela al tuturor neuronilor din măduva spinării. Acest sistem nervos enteric, înalt diferențiat, are un rol foarte important, cu precădere în controlul activităților motorii și secretorii gastrointestinale.

Sistemul nervos enteric este compus, în principal, din două plexuri, ilustrate în **Figura 63-4**: (1) un plex superficial, dispus între stratul muscular longitudinal și stratul muscular circular, numit *plexul mienteric* sau *plexul Auerbach* și (2) un plex situat mai profund, numit *plexul submucos* sau *plexul Meissner*, aflat în submucoasă. Conexiunile nervoase pe care le stabilesc aceste plexuri cu alte structuri precum și între ele sunt reprezentate în **Figura 63-4**.

Plexul mienteric controlează în principal motilitatea gastrointestinală, iar plexul submucos controlează predominant activitatea secretorie și vascularizația locală.

În **Figura 63-4** se pot observa în special fibrele extrinseci simpatice și parasimpatice care stabilesc conexiuni cu plexurile mienteric și submucos. Deși sistemul nervos enteric poate funcționa independent față de influența acestor fibre nervoase extrinseci, stimularea din partea sistemelor parasimpatic și simpatic amplifică sau inhibă, în mod semnificativ, funcțiile gastrointestinale, așa cum se va vedea în continuare.

De asemenea, în **Figura 63-4** sunt ilustrate și terminațiile nervoase senzitive cu origine în epiteliul gastrointestinal sau în peretele intestinal, care trimit fibre aferente spre ambele plexuri ale sistemului enteric, precum și (1) spre ganglionii prevertebrali ai sistemului nervos simpatic, (2) spre măduva spinării și (3) prin nervii vagi, până la nivelul trunchiului cerebral. Acești nervi senzitivi pot declanșa reflexe locale la nivelul peretelui intestinal, dar și alte reflexe care sunt transmise spre intestin, de la ganglionii prevertebrali sau din regiunile de la baza creierului.

DIFERENȚELE DINTRE PLEXUL MIENTERIC ȘI PLEXUL SUBMUCOS

Plexul mienteric constă, în principal, dintr-un lanț liniar de neuroni interconectați, care se întinde pe toată lungimea

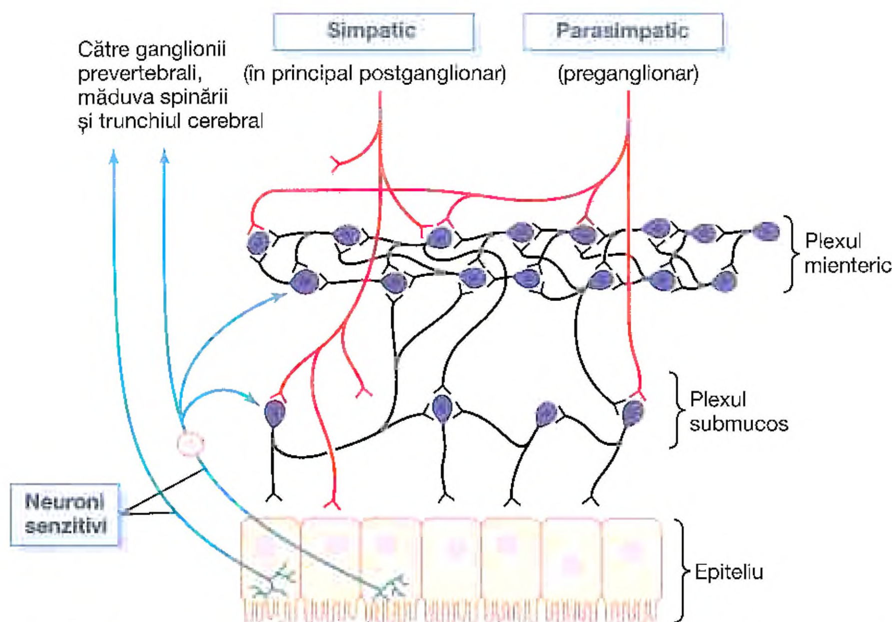


Figura 63-4. Controlul nervos al peretelui intestinal. Sunt ilustrate (1) plexurile mienteric și submucos (fibrele desenate cu negru), (2) controlul extrinsec al acestor plexuri de către sistemul nervos simpatic și parasimpatic (fibrele desenate cu roșu) și (3) fibrele senzoriale care pornesc din epiteliul luminal și din peretele intestinal către plexurile enterice, apoi către ganglionii prevertebrali spinali și direct către măduva spinării și trunchiul cerebral (fibrele desenate cu verde).

tractului gastrointestinal. În **Figura 63-4** este ilustrată o porțiune a acestui lanț.

Deoarece plexul mienteric se întinde pe întreaga lungime a peretelui intestinal și se află între straturile longitudinal și circular ale musculaturii netede intestinale, are ca principal rol controlul activității musculare de-a lungul tractului digestiv. Când acest plex este stimulat, principalele efecte sunt: (1) contracție tonică crescută sau "tonus" al peretelui intestinal, (2) intensitate crescută a contracțiilor ritmice, (3) rata ușor crescută a ritmului de contracție și (4) viteza crescută a transmiterii undelor excitatorii de-a lungul peretelui intestinal, inducând o propagare mai rapidă a undelor peristaltice intestinale.

Plexul mienteric nu ar trebui considerat ca având în totalitate efect excitator, deoarece conține unii neuroni care sunt de tip *inhibitor*. Terminațiile lor nervoase secretă un mediator inhibitor, posibil *polipeptidul vasoactiv intestinal* sau un alt peptid inhibitor. Semnalele inhibitorii formate sunt în special utile pentru inhibiția musculaturii anumitor mușchi sfincterieni, care împiedică tranzitul alimentelor de-a lungul mai multor segmente succesive ale tractului gastrointestinal. Astfel de mușchi sunt *sfincterul piloric*, care controlează golirea stomacului și pasajul alimentelor în duoden, și *sfincterul valvei ileocecale*, care controlează evacuarea conținutului intestinului subțire în cec.

Plexul submucos, spre deosebire de plexul mienteric, are ca funcție principală controlul activității porțiunii interne a peretelui intestinal la nivelul fiecărui segment, oricât de mic ar fi acesta. De exemplu, mulți stimuli senzitivi se formează în epiteliul gastrointestinal și sunt integrați în plexul submucos pentru a contribui la controlul *secreției intestinale*, al *absorbției locale* și al *contracției* locale a *muscularei mucoasei*, care produce grade diferite de pliere a mucoasei gastrointestinale.

TIPURI DE NEUROTRANSMIȚĂTORI SECRETAȚI DE NEURONII ENTERICI

Într-o încercare de a înțelege mai bine funcțiile multiple ale sistemului nervos enteric gastrointestinal, cercetătorii au identificat peste douăsprezece substanțe care acționează ca neurotransmițători, eliberate din terminațiile nervoase ale diferitelor tipuri de neuroni enterici. Acestea sunt: (1) *acetilcolina*, (2) *norepinefrina*, (3) *adenozin trifosfatul*, (4) *serotonina*, (5) *dopamina*, (6) *colecistokinina*, (7) *substanța P*, (8) *polipeptidul vasoactiv intestinal*, (9) *somatostatina*, (10) *leu-enkefalina*, (11) *met-enkefalina* și (12) *bombesina*. Funcțiile specifice pe care le îndeplinesc aceste substanțe nu sunt în întregime cunoscute și nu vor fi prezentate aici, în cele ce urmează fiind punctate doar câteva aspecte.

Acetilcolina stimulează, în majoritatea cazurilor, activitatea gastrointestinală. *Norepinefrina* inhibă, aproape întotdeauna, activitatea gastrointestinală, la fel ca și *epinefrina*, care ajunge la nivelul tractului gastrointestinal în principal pe cale sangvină, după ce a fost secretată în circulație de către medulara suprarenalelor. Restul neuromediatorilor menționați anterior reprezintă o combinație de agenți excitatori și inhibitori, unii dintre ei urmând a fi prezentați în Capitolul 64.

Controlul autonom al tubului digestiv

Stimularea parasimpatică crește activitatea sistemului nervos enteric. Inervația parasimpatică a tractului digestiv

este împărțită într-o *porțiune craniană* și una *sacrală*, ambele fiind prezentate în Capitolul 61.

Cu excepția câtorva fibre parasimpatice de la nivelul cavității bucale și al faringelui, *fibrele nervoase ale parasimpaticului cranian* fac parte, aproape în totalitate, din *nervii vagi*. Aceste fibre asigură o inervație extinsă a esofagului, a stomacului și a pancreasului și mai puțin a intestinelor, inclusiv prima jumătate a intestinului gros.

Nervii parasimpatici sacrați au originea în segmentele al doilea, al treilea și al patrulea ale măduvei spinării și au traiect, prin *nervii pelvieni*, către jumătatea distală a intestinului gros până la anus. Porțiunile sigmoidiană, rectală și anală au mult mai multe fibre parasimpatice decât restul segmentelor intestinale. Aceste fibre au rolul de a realiza reflexele de defecație, aspecte prezentate în Capitolul 64.

Neuronii postganglionari ai sistemului parasimpatic gastrointestinal sunt localizați cu precădere în plexurile mienteric și submucos. Stimularea acestor nervi parasimpatici determină o creștere generală a activității întregului sistem nervos enteric, care la rândul său stimulează funcțiile gastrointestinale.

Stimularea simpatică inhibă de obicei activitatea tubului digestiv. Fibrele simpatice care inervează tractul gastrointestinal au origine în măduva spinării, între segmentele T5 și L2. Majoritatea fibrelor preganglionare care inervează tractul digestiv, după ieșirea din măduvă, pătrund în *lanțurile simpatice* care sunt dispuse lateral față de coloana vertebrală, iar cele mai multe dintre aceste fibre ajung la ganglionii periferici, cum ar fi *ganglionul celiac* și diferiți *ganglioni mezenterici*. Mare parte din *corpurile neuronilor simpatici postganglionari* se găsesc în acești ganglioni, iar fibrele postganglionare se distribuie prin intermediul nervilor simpatici postganglionari și inervează toate segmentele digestive. Fibrele simpatice inervează, practic, tractul gastrointestinal în întregime, spre deosebire de fibrele parasimpatice care sunt mai bine reprezentate la nivelul cavității bucale și al anusului. Terminațiile nervoase simpatice secretă în principal *norepinefrină*.

În general, stimularea sistemului nervos simpatic *inhibă* activitatea tractului gastrointestinal, producând multiple efecte, opuse celor determinate de sistemul parasimpatic. Sistemul nervos simpatic are două căi de a-și exercita efectele: (1) într-o mică măsură prin acțiunea directă a norepinefrinei secretate, care inhibă musculatura netedă a tractului intestinal (cu excepția muscularei mucoasei, pe care o stimulează) și (2) într-o mare măsură prin efectul inhibitor al norepinefrinei asupra neuronilor întregului sistem nervos enteric.

Stimularea intensă a sistemului nervos simpatic poate inhiba motilitatea digestivă într-un asemenea grad, încât poate bloca tranzitul alimentelor prin tractul digestiv.

Fibrele nervoase senzitive aferente de la nivel digestiv

Multe fibre nervoase senzitive aferente inervează sistemul digestiv. Unele dintre aceste fibre au corpii neuronali în sistemul nervos enteric, iar altele în ganglionii din rădăcinile posterioare ale măduvei spinării. Acești nervi senzitivi pot fi stimulați de (1) iritația mucoasei digestive, (2) distensia excesivă a lumenului intestinal și (3) prezența anumitor substanțe chimice în tubul digestiv. Impulsurile transmise prin aceste fibre aferente senzitive pot provoca ulterior *stimularea* sau, în alte condiții, *inhibarea* motilității și a secreției intestinale.

În plus, alte impulsuri senzitive de la nivel digestiv ajung tocmai până la nivelul mai multor arii din măduva spinării și chiar până la trunchiul cerebral. De exemplu, 80% din fibrele nervoase ale nervilor vagi sunt mai degrabă fibre aferente, decât eferente. Aceste fibre aferente conduc impulsurile senzitive de la tractul gastrointestinal la bulbul rahidian, care la rândul lui inițiază impulsuri reflexe vagale eferente către tractul gastrointestinal și care contribuie la controlul multora din funcțiile acestuia.

Reflexele gastrointestinale

Dispunerea anatomică a sistemului nervos enteric și conexiunile pe care le stabilește cu sistemele simpatic și parasimpatic asigură formarea a trei tipuri de reflexe gastrointestinale, care sunt esențiale pentru controlul activității gastrointestinale:

1. *Reflexele integrate exclusiv în sistemul nervos enteric din peretele tubului digestiv*. Acestea includ reflexele care controlează, în mare parte, funcția secretorie gastrointestinală, peristaltismul, contracțiile de amestecare, efectele inhibitorii locale și așa mai departe.
2. *Reflexele cu punct de plecare digestiv, releu în ganglionii simpatici prevertebrali și efect la nivelul tractului gastrointestinal.* Aceste reflexe transmit impulsuri pe distanțe mari către alte segmente ale tractului digestiv, cum ar fi impulsurile venite de la stomac pentru a produce evacuarea colonului (*reflexul gastrocolic*), impulsurile de la nivelul colonului și al intestinului subțire pentru a inhiba motilitatea și secreția gastrică (*reflexele entero-gastrice*) și reflexele de la nivelul colonului pentru a inhiba evacuarea conținutului ileal în colon (*reflexul colo-ileal*).
3. *Reflexele cu punct de plecare digestiv, releu în măduva spinării sau în trunchiul cerebral și efect la nivelul tractului gastrointestinal.* Aceste reflexe cuprind în special: (1) reflexe de la stomac și duoden cu releu în trunchiul cerebral și efect la nivelul stomacului, pe calea nervilor vagi, pentru controlul activității motorii și secretorii gastrice; (2) reflexele algice care produc inhibarea întregului tract gastrointestinal și (3) reflexele de defecație cu punct de plecare în colon și rect, releu în măduva spinării și efect la nivelul punctului de plecare, producând contracții colonice, rectale și abdominale puternice, necesare defecației (reflexele de defecație).

CONTROLUL HORMONAL AL MOTILITĂȚII GASTROINTESTINALE

Hormonii gastrointestinali sunt eliberați în circulația portală și exercită efecte fiziologice asupra celulelor țintă, care au receptori specifici pentru hormoni. Efectele acestor hormoni persistă chiar și atunci când toate conexiunile nervoase între locul de eliberare și locul de acțiune au fost întrerupte. **Tabelul 63-1**

evidențiază efectele fiecărui hormon gastrointestinal, stimulii pentru secreție și locurile în care se produce secreția.

În Capitolul 65 se va discuta importanța foarte mare pe care o au unii hormoni în controlul secreției gastrointestinale. Majoritatea acestor hormoni influențează și motilitatea în anumite segmente ale tractului gastrointestinal. Deși efectele acestor hormoni asupra motilității sunt de obicei mai puțin importante decât efectele lor asupra secreției, unii dintre cei mai importanți sunt prezentați în paragrafele următoare.

Gastrina este secretată de celulele "G" din *antrul gastric*, ca răspuns la stimulii asociați cu ingerarea alimentelor, precum distensia stomacului, produșii de digestie a proteinelor și *peptidul eliberator al gastrinei*, care este descărcat de nervii mucoasei gastrice în timpul stimulării vagale. Efectele principale ale gastrinei sunt: (1) *stimularea secreției gastrice de acid clorhidric* și (2) *stimularea creșterii mucoasei gastrice*.

Colecistokinina (CCK) este secretată de celulele "I" din *mucoasa duodenului și a jejunului*, în principal ca răspuns la produșii de digestie a lipidelor, a acizilor grași și a monogliceridelor din conținutul intestinal. Acest hormon produce contracția intensă a vezicii biliare, cu expulzia bilei în intestinul subțire, acolo unde bila va avea un rol important în emulsionarea substanțelor lipidice, facilitând digestia și absorbția lor. Colecistokinina inhibă în grad redus și contractilitatea gastrică. Prin urmare, în același timp în care determină contracția vezicii biliare, încetinește și evacuarea conținutului gastric, asigurând un timp optim pentru digestia lipidelor în tractul intestinal superior. CCK inhibă de asemenea apetitul și previne alimentația în exces în timpul meselor, prin stimularea fibrelor nervoase senzitive aferente din duoden. La rândul lor, aceste fibre transmit impulsurile pe calea nervului vag pentru a inhiba centrii foamei din creier, după cum se va vedea în Capitolul 72.

Secretina, primul hormon gastrointestinal descoperit, este secretată de celulele "S" din *mucoasa duodenală*, ca răspuns la pătrunderea sucului gastric acid în duoden prin orificiul piloric al stomacului. Secretina are un efect redus asupra motilității gastrointestinale și stimulează secreția de bicarbonat a pancreasului, care contribuie la neutralizarea conținutului acid din intestinul subțire.

Peptidul insulinotrop dependent de glucoză, numit și *peptidul inhibitor gastric* (GIP), este secretat de către *mucoasa din porțiunea superioară a intestinului subțire*, în principal ca răspuns la prezența acizilor grași, a aminoacizilor și, în mai mică măsură, ca răspuns la prezența glucidelor. Are un efect modest de a reduce activitatea motorie a stomacului și, prin urmare, încetinește golirea conținutului gastric în duoden, atunci când în porțiunea superioară a intestinului subțire există deja conținut alimentar în exces. Peptidul insulinotrop dependent de glucoză, chiar și la un nivel sangvin mult mai redus decât cel necesar inhibării motilității gastrice, este capabil să stimuleze secreția insulinei.

Motilina este secretată interprandial la nivelul stomacului și în *porțiunea superioară a duodenului*, iar unicul efect cunoscut al acestui hormon este acela de a determina *creșterea motilității*

Tabelul 63-1 Efectele hormonilor gastrointestinali, stimulii pentru secreție și locul de secreție

Hormon	Stimuli ai secreției	Loc de secreție	Efecte
Gastrina	Proteine Distensie Nervos *(acidul gastric îi inhibă secreția)*	Celulele G din antru, duoden și jejun	Stimulează: secreția acidului gastric dezvoltarea mucoasei
Colecistokinina	Proteine Lipide Acid	Celulele I din duoden, jejun și ileon	Stimulează: secreția enzimelor pancreatice secreția pancreatică de bicarbonat contracția vezicii biliare creșterea pancreasului exocrin Inhibă: golirea stomacului
Secretina	Acid Lipide	Celulele S din duoden, jejun și ileon	Stimulează: secreția pepsinei secreția pancreatică de bicarbonat secreția biliară de bicarbonat creșterea pancreasului exocrin Inhibă: secreția gastrică acidă
Peptidul inhibitor gastric	Proteine Lipide Glucide	Celulele K din duoden și jejun	Stimulează: secreția insulinei Inhibă: secreția gastrică acidă
Motilina	Lipide Acid Nervos	Celulele M din duoden și jejun	Stimulează: motilitatea gastrică motilitatea intestinală

gastrointestinale. Motilina este eliberată ciclic și stimulează formarea undelor de contracție gastrointestinală, numite *complexe mioelectrice interdigestive,* care străbat stomacul și intestinul subțire la fiecare 90 de minute, atunci când nu se consumă alimente. Secreția motilinei este inhibată după ingestia de alimente prin mecanisme incomplet elucidate.

TIPURI FUNCȚIONALE DE MOTILITATE LA NIVELUL TUBULUI DIGESTIV

Există două tipuri de mișcări care se produc în tubul digesiv: (1) *mișcări propulsive,* care asigură tranzitul alimentelor de-a lungul tractului digestiv într-un ritm adecvat digestiei și absorbției și (2) *mișcări de amestecare,* care determină amestecarea constantă a conținutului intestinal.

MIȘCĂRILE PROPULSIVE – PERISTALTISMUL

Mișcarea propulsivă de bază a tractului gastrointestinal este *peristaltismul,* ilustrat în **Figura 63-5**. Constă în apariția unei contracții inelare în jurul tubului digestiv, care se propagă. Acest mecanism este analog încercuirii cu degetele a unui tub subțire, destins, urmată de exercitarea unei constricții în jurul tubului și înaintarea pe toată lungimea acestuia. Orice material situat în fața contracției de formă inelară va fi împins înainte.

Peristaltismul este o proprietate inerentă multor sinciții musculare netede de forma unui tub. Stimularea în orice punct al tractului digestiv poate duce la apariția unei contracții inelare la nivelul musculaturii circulare, care se va propaga de-a lungul întregului tub digestiv. Peristaltismul este întâlnit și în ductele biliare, în ductele glandulare, în uretere și în multe alte structuri tubulare cu musculatură netedă din organism.

Stimulul obișnuit pentru peristaltismul intestinal este *distensia tubului digestiv.* Anume, dacă se acumulează o cantitate mare de alimente oriunde la nivelul tubului digestiv, atunci distensia peretelui digestiv va stimula sistemul nervos enteric pentru a determina contracția peretelui, cu 2–3 centimetri proximal de acest punct, iar în acest fel apare o contracție inelară care inițiază motilitatea peristaltică. Alți stimuli care pot iniția peristaltismul sunt iritația chimică sau fizică a epiteliului care căptușește tractul digestiv. De asemenea, impulsurile nervoase parasimpatice de mare intensitate pot declanșa la nivel digestiv unde peristaltice puternice.

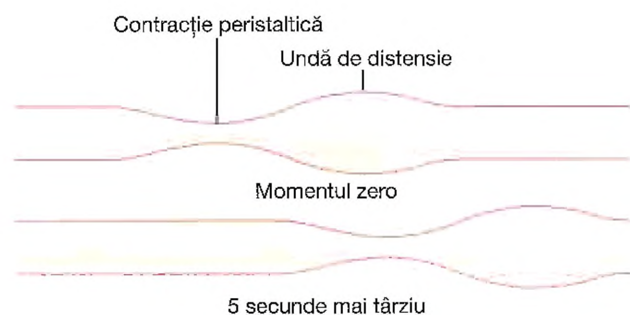


Figura 63-5. Peristaltismul.

Rolul plexului mienteric în cadrul peristaltismului. Peristaltismul se manifestă cu intensitate slabă sau lipsește complet în porțiunile tractului gastrointestinal în care plexul mienteric este absent congenital. De asemenea, peristaltismul este scăzut foarte mult ca intensitate sau complet blocat în tot tubul digestiv atunci când se administrează atropină, aceasta având efectul de a paraliza terminațiile nervoase colinergice din plexul mienteric. În consecință, un peristaltism *eficient* necesită existența unui plex mienteric funcțional și activ.

Sensul de mișcare a undelor peristaltice este spre anus, cu relaxare receptivă anterogradă – "legea tubului digestiv". Teoretic, peristaltismul se poate propaga în oricare direcție de la locul stimulării, dar de regulă propagarea către cavitatea bucală dispare rapid, în timp ce propagarea spre anus continuă pe o distanță considerabilă. Cauza exactă a acestei propagări direcționate a peristaltismului nu a fost niciodată elucidată, deși explicația probabilă este că plexul enteric este "polarizat" în direcție anală, lucru detaliat în următorul paragraf.

Când un segment al tractului gastrointestinal este stimulat prin distensie și astfel se formează unde peristaltice, contracția de formă inelară care generează peristaltismul apare în mod normal la capătul segmentului destins, situat înspre cavitatea bucală, și se deplasează spre segmentul destins, propulsând conținutul intestinal în direcție anală pe o distanță de 5–10 centimetri, înainte de a dispărea. În același timp, tubul digestiv se relaxează uneori pe o distanță de câtiva centimetri înspre anus, aspect denumit "relaxare receptivă", facilitând astfel propulsia mai ușoară a alimentelor înspre anus decât spre cavitatea bucală.

Acest model de desfășurare a peristaltismului nu se inițiază în absența plexului mienteric. Așadar, modelul de propagare a ajuns să fie denumit *reflex mienteric* sau *reflex peristaltic.* Reflexul peristaltic și direcționarea spre anus a undelor peristaltice definesc "legea tubului digestiv".

MIȘCĂRILE DE AMESTECARE

Mișcările de amestecare sunt diferite în funcție de segmentele tubului digestiv. În anumite regiuni, contracțiile peristaltice produc cea mai mare parte din amestecare. Acest lucru se întâmplă în special atunci când propagarea conținutului intestinal este blocată de un sfincter, astfel încât undele peristaltice nu fac decât să amestece conținutul intestinal, mai degrabă decât să îl propulseze. Alteori se formează *contracții locale constrictive și intermitente* pe o distanță de câtiva centimentri, din loc în loc. Aceste constricții durează de obicei între 5 și 30 de secunde, iar ulterior noi constricții apar în alte zone ale tubului digestiv, care "taie" și "fărâmițează" alimentele de la un segment la altul. Aceste mișcări peristaltice și de constricție se modifică în diferite părți ale tractului gastrointestinal, pentru a realiza propulsia și amestecarea adecvată, după cum este descris la fiecare segment digestiv în parte în Capitolul 64.

VASCULARIZAȚIA GASTROINTESTINALĂ - CIRCULAȚIA SPLANHNICĂ

Vasele sangvine ale tractului gastrointestinal fac parte dintr-un sistem vascular mai extins, denumit *circulația splanhnică*, ilustrată în **Figura 63-3**. Aceasta include vascularizația tubului digestiv propriu-zis precum și vascularizația splinei, a pancreasului și a ficatului. Sistemul s-a format în așa fel încât întreaga cantitate de sânge care circulă prin tubul digestiv, splină și pancreas, va ajunge imediat în ficat pe calea *venei porte*. În interiorul ficatului, sângele trece prin milioane de *sinusoide hepatice* minuscule și în final părăsește ficatul prin *venele hepatice* care drenează în vena cavă și apoi în circulația sistemică. Circulația sângelui la nivel hepatic, până la drenarea în vena cavă, permite *celulelor reticuloendoteliale*, care căptușesc sinusoidele hepatice, să îndepărteze bacteriile și alte particule provenite din tractul gastrointestinal care pot ajunge în sânge, prevenind în acest fel transportul direct al agenților patogeni la nivelul întregului corp.

Nutrienții hidrosolubili non-lipidici absorbiți din tubul digestiv, anume proteinele și glucidele, sunt transportați de sângele venos portal tot în sinusoidele hepatice. La acest nivel, atât celulele reticuloendoteliale, cât și principalele celule ale parenchimului hepatic, *hepatocitele*, absorb și stochează temporar între jumătate și trei sferturi din nutrienți. De asemenea, prelucrarea chimică intermediară a acestor nutrienți se petrece la nivelul celulelor hepatice. Aceste funcții hepatice, importante în procesul de nutriție, sunt prezentate în detaliu în Capitolele 68–72. Aproape toate *lipidele* absorbite din tractul intestinal *nu sunt transportate în sângele portal*, ci sunt absorbite în limfaticele intestinale și apoi transportate în circulația sistemică prin *ductul toracic*, ocolind în acest fel ficatul.

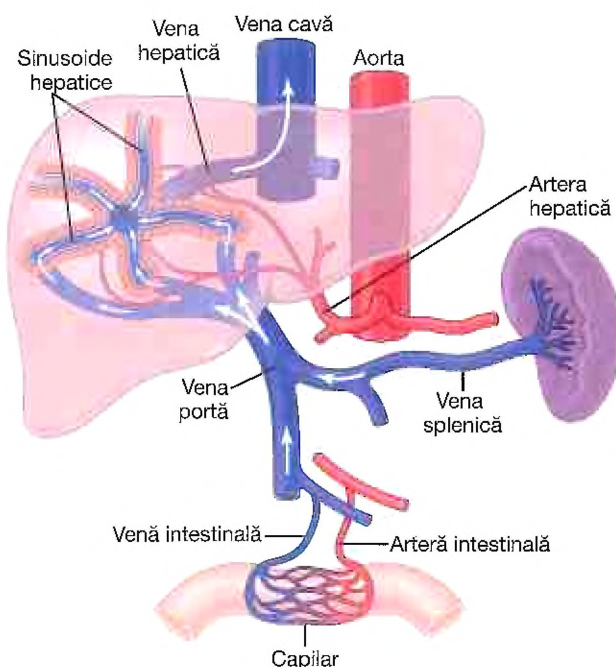


Figura 63-6. Circulația splanhnică.

ANATOMIA CIRCULAȚIEI GASTROINTESTINALE

Figura 63-7 prezintă schema generală a vascularizației arteriale a tubului digestiv, incluzând artera mezenterică superioară și artera mezenterică inferioară, care asigură circulația sângelui la nivelul pereților intestinului subțire și ai intestinului gros printr-un sistem arterial arciform. În această figură nu este prezentată artera celiacă, care asigură aportul sangvin al stomacului.

După pătrunderea în peretele digestiv, arterele se ramifică și trimit ramuri arteriale circulare mai mici în ambele direcții ale tubului digestiv, astfel încât vârfurile acestor artere se întâlnesc pe fața peretelui intestinal opusă mezenterului. Din arterele circulare se desprind, în continuare, ramuri și mai mici, care pătrund în peretele intestinal și se distribuie (1) de-a lungul mănunchiurilor de fibre musculare, (2) în vilozitățile intestinale și (3) în vasele submucoase aflate subiacent de epiteliu, pentru a lua parte la funcțiile de secreție și de absorbție ale tubului digestiv.

Figura 63-8 prezintă organizarea specială a circulației sangvine la nivelul unei vilozități intestinale, ilustrând conectarea unei arteriole și a unei venule cu sistemul capilar cu multiple anse. Pereții arteriolelor conțin un strat muscular bine dezvoltat și foarte eficient în controlul circulației sangvine al unei vilozități intestinale.

INFLUENȚA ACTIVITĂȚII TUBULUI DIGESTIV ȘI A FACTORILOR METABOLICI ASUPRA CIRCULAȚIEI GASTROINTESTINALE

În condiții normale, vascularizația din fiecare zonă a tractului gastrointestinal, precum și circulația din fiecare strat al peretelui digestiv, sunt asociate în mod direct cu nivelul local de activitate. De exemplu, în timpul absorbției active a substanțelor nutritive, fluxul sangvin de la nivelul vilozităților și al regiunilor adiacente din submucoasă crește de până la opt ori. Similar, fluxul sangvin în straturile musculare ale peretelui intestinal crește odată cu amplificarea activității motorii a tubului digestiv. De exemplu, după masă, activitatea motorie, activitatea secretorie și cea de absorbție cresc. În același timp, fluxul sangvin va crește și el în mare măsură, dar ulterior revine la valorile de repaus în decurs de 2–4 ore.

Cauze posibile ale creșterii fluxului sangvin în perioadele de activitate gastrointestinală. Deși cauzele exacte ale creșterii fluxului sangvin în perioadele de activitate gastrointestinală sunt incomplet elucidate, există câteva date sigure.

În primul rând, mai multe substanțe vasodilatatoare sunt eliberate de mucoasa tractului intestinal în timpul procesului de digestie. Majoritatea acestor substanțe sunt hormoni, precum *colecistokinina*, *peptidul vasoactiv intestinal*, *gastrina* și *secretina*. Acești hormoni controlează activitățile motorii și secretorii specifice ale tubului digestiv, după cum se va vedea în Capitolele 64 și 65.

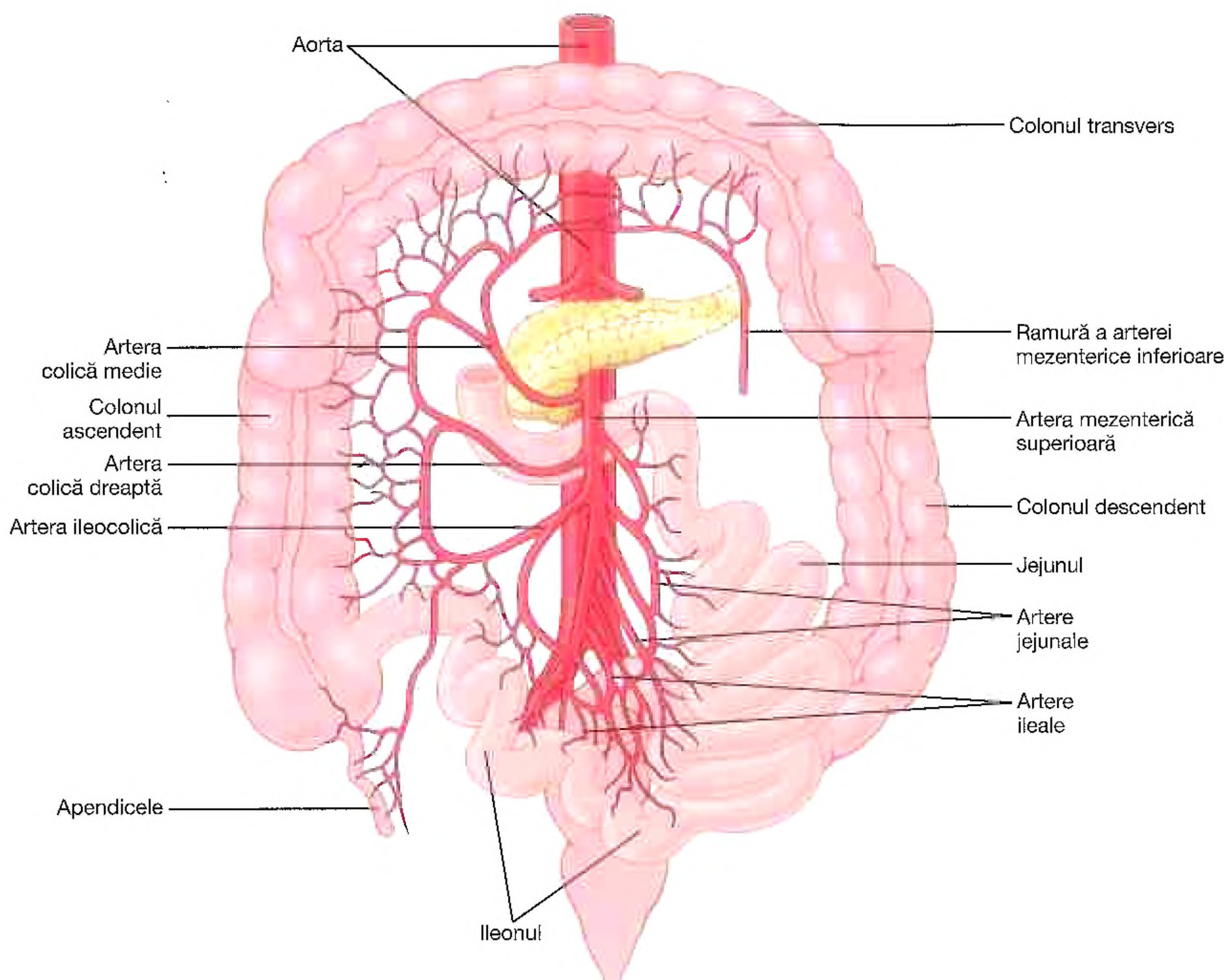


Figura 63-7. Vascularizația arterială a intestinelor prin rețeaua mezenterică.

În al doilea rând, anumite glande gastrointestinale eliberează la nivelul peretelui gastrointestinal două kinine, *kalidina* și *bradikinina*, în același timp cu eliberarea altor tipuri de secreții în lumenul intestinal. Aceste kinine sunt vasodilatatoare puternice, despre care se crede că produc cea mai mare parte a vasodilatației crescute care apare în timpul procesului de secreție.

În al treilea rând, *concentrația scăzută de oxigen* la nivelul peretelui intestinal poate duce la creșterea fluxului de sânge cu cel puțin 50–100%. Astfel, rata de metabolizare crescută la nivelul mucoasei și al peretelui intestinal în perioadele de activitate digestivă determină, probabil, scăderea concentrației de oxigen într-un grad suficient, încât să inducă cea mai mare parte a vasodilatației. Scăderea nivelului de oxigen conduce și la o creștere de până la patru ori a concentrației de *adenozină*, un vasodilatator bine cunoscut, care ar putea fi responsabil în egală măsură de creșterea fluxului sangvin.

În acest fel, creșterea fluxului sangvin în perioadele de activitate gastrointestinală intensă este probabil rezultatul acțiunii combinate a factorilor menționați anterior și, posibil, a altor factori încă necunoscuți.

Circulația "în contracurent" la nivelul vilozităților. Se remarcă în **Figura 63-8** faptul că aportul sangvin arterial înspre vilozitate și circulația venoasă dinspre vilozitate se realizează în sens opus una față de cealaltă, iar vasele sangvine respective sunt dispuse la o distanță mică între ele. Datorită acestei dispoziții a vaselor sangvine, cea mai mare parte a oxigenului din sânge difuzează din arteriole direct în venulele adiacente, fără să mai fie transportat prin sânge până la nivelul apical al vilozităților. Până la 80% din oxigen poate urma această cale de scurtcircuitare și, prin urmare, nu mai poate fi disponibil pentru a participa în cadrul funcțiilor metabolice ale vilozităților. Acest tip de mecanism în contracurent este asemănător cu acela din *vasa recta* de la nivelul zonei medulare a rinichiului, prezentat în Capitolul 29.

În condiții normale, acest șunt al oxigenului din arteriole în venule nu are un efect nociv asupra vilozităților, dar în condiții patologice în care fluxul sangvin de la nivel intestinal este redus foarte mult, cum ar fi în șocul circulator, deficitul de oxigen de la nivelul apical al vilozităților poate deveni atât de important, încât porțiunea apicală a vilozității sau chiar întreaga vilozitate se necrozează și se distruge. Din acest motiv, în multe afecțiuni gastrointestinale, vilozitățile se aplatizează, fenomen urmat de diminuarea marcată a capacității de absorbție intestinală.

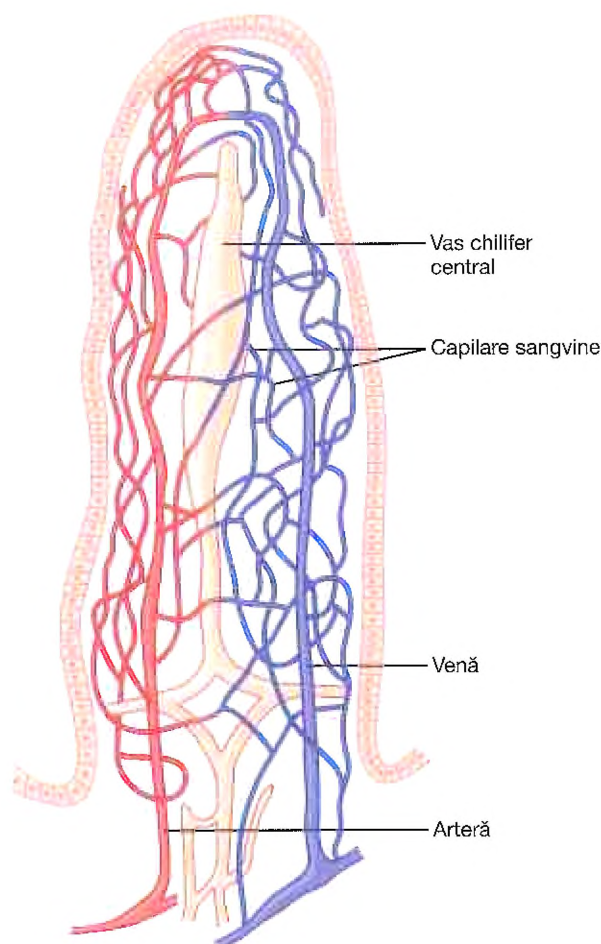


Figura 63-8. Microvascularizația unei vilozități. Este ilustrat aranjamentul în contracurent al circulației sangvine din arteriole și venule.

CONTROLUL NERVOS AL CIRCULAȚIEI GASTROINTESTINALE

Stimularea nervilor parasimpatici care inervează *stomacul* și *colonul distal* induce creșterea fluxului sangvin local, în același timp în care duce la creșterea secreției glandelor. Acest flux crescut apare probabil secundar creșterii activității glandulare, și nu ca un efect direct al stimulării nervoase.

Stimularea simpatică, în schimb, influențează în mod direct întregul tract gastrointestinal, producând vasoconstricție arteriolară importantă, cu reducerea marcată a fluxului sangvin. După câteva minute de vasoconstricție, fluxul sangvin revine aproape de normal, printr-un mecanism numit "scurgere autoreglatoare". Cu alte cuvinte, mecanismele metabolice locale de vasodilatație declanșate de ischemie anulează vasoconstricția simpatică, restabilind fluxul necesar de sânge și nutrienți la nivelul glandelor și al musculaturii gastrointestinale.

Importanța reducerii pe cale nervoasă a fluxului sangvin la nivel gastrointestinal, atunci când alte organe au nevoie de suplimentarea aportului de sânge. Vasoconstricția simpatică joacă un rol important la nivelul tubului digestiv, prin faptul că permite reducerea circulației gastrointestinale și a celei splanhnice pentru perioade scurte de timp, în condițiile unui efort fizic extrem de solicitant, atunci când mușchii scheletici și miocardul au nevoie de un flux crescut de sânge. De asemenea, în cazul instalării unui șoc circulator, când toate țesuturile vitale ale organismului au risc de necroză celulară, în special creierul și inima, stimularea simpatică reduce circulația splanhnică la un nivel foarte scăzut, pe durata mai multor ore.

Stimularea simpatică produce și vasoconstricția intensă a *venelor mezenterice* și *intestinale* de calibru mare. Această vasoconstricție are drept consecință scăderea volumului acestor vene, dislocând cantități mari de sânge în alte sectoare ale circulației. În cazul unui șoc hemoragic sau în alte situații în care scade volumul sangvin circulant, acest mecanism poate pune la dispoziție o cantitate suplimentară de până la 200–400 de mililitri de sânge pentru a menține circulația sistemică.

Bibliografie

Adelson DW, Million M: Tracking the moveable feast: sonomicrometry and gastrointestinal motility. News Physiol Sci 19:27, 2004.

Brookes SJ, Spencer NJ, Costa M, Zagorodnyuk VP: Extrinsic primary afferent signalling in the gut. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 10:286, 2013.

Campbell JE, Drucker DJ: Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action. Cell Metab 17:819, 2013.

Côté CD, Zadeh-Tahmasebi M, Rasmussen BA, et al: Hormonal signaling in the gut. J Biol Chem 289:11642, 2014.

Dimaline R, Varro A: Novel roles of gastrin. J Physiol 592:2951, 2014.

Furness JB: The enteric nervous system and neurogastroenterology. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 9:286, 2012.

Holst JJ: The physiology of glucagon-like peptide 1. Physiol Rev 87:1409, 2009.

Huizinga JD, Lammers WJ: Gut peristalsis is governed by a multitude of cooperating mechanisms. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 296:G1, 2009.

Knowles CH, Lindberg G, Panza E, De Giorgio R: New perspectives in the diagnosis and management of enteric neuropathies. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 10:206, 2013.

Lake JI, Heuckeroth RO: Enteric nervous system development: migration, differentiation, and disease. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 305:G1, 2013.

Lammers WJ, Slack JR: Of slow waves and spike patches. News Physiol Sci 16:138, 2001.

Neunlist M, Schemann M: Nutrient-induced changes in the phenotype and function of the enteric nervous system. J Physiol 592:2959, 2014.

Obermayr F, Hotta R, Enomoto H, Young HM: Development and developmental disorders of the enteric nervous system. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 10:43, 2013.

Powley TL, Phillips RJ: Musings on the wanderer: what's new in our understanding of vago-vagal reflexes? I. Morphology and topography of vagal afferents innervating the GI tract. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 283:G1217, 2002.

Sanders KM, Koh SD, Ro S, Ward SM: Regulation of gastrointestinal motility—insights from smooth muscle biology. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 9:633, 2012.

Sanders KM, Ward SM, Koh SD: Interstitial cells: regulators of smooth muscle function. Physiol Rev 94:859, 2014.

Vanden Berghe P, Tack J, Boesmans W: Highlighting synaptic communication in the enteric nervous system. Gastroenterology 135:20, 2008.



Propulsia și amestecarea alimentelor în tubul digestiv

Perioada de timp în care alimentele staționează la nivelul fiecărui segment al tubului digestiv este extrem de importantă pentru prelucrarea optimă și absorbția substanțelor nutritive. În plus, trebuie să aibă loc procese mecanice de amestecare adecvată a alimentelor. Din cauza faptului că procesele de amestecare și de propulsie sunt destul de diferite în etapele lor de desfășurare, mai multe mecanisme nervoase autonome și hormonale controlează sincronizarea acestor activități, astfel încât să se succeadă într-un ritm optim, nici prea rapid, dar nici prea lent.

În acest capitol sunt prezentate aceste procese, cu precădere mecanismele autonome de control.

INGESTIA ALIMENTELOR

Cantitatea de alimente pe care o persoană o ingerează depinde, în principal, de nevoia intrinsecă de hrană, denumită senzație de *foame*. Tipul de alimente pe care o persoană dorește să le consume este determinat de *apetit*. Aceste fenomene sunt extrem de importante pentru a menține un aport nutrițional adecvat al organismului și sunt prezentate detaliat în Capitolul 72, în relație cu nutriția. Paragrafele următoare își propun să explice doar procesele mecanice de ingestie a alimentelor, în special *masticația* și *deglutiția*.

MASTICAȚIA (MESTECAREA)

Dinții sunt perfect adaptați pentru mestecare. Dinții anteriori (incisivii) asigură o tăiere fermă, iar dinții posteriori (molarii) exercită o acțiune de fărâmițare. Toți mușchii masticatori conlucrează pentru a produce ocluzia arcadei dentare, cu o forță de până la 25 de kilograme la nivelul incisivilor și de 90 de kilograme la nivelul molarilor.

Majoritatea mușchilor masticatori sunt inervați de ramura motorie a nervului trigemen, iar procesul masticației este controlat de nuclei din trunchiul cerebral. Stimularea anumitor zone reticulare din trunchiul cerebral, care fac parte din centrii gustativi, determină mișcări ritmice de masticație. În plus, stimularea anumitor zone din hipotalamus, din amigdală sau din cortexul cerebral, aflate în apropierea ariilor senzitive ale gustului și ale mirosului, poate iniția masticația.

Mare parte din procesul masticației se produce prin *reflexul masticator*. Prezența bolului alimentar în cavitatea bucală inițiază, într-o primă etapă, inhibiția reflexă a musculaturii masticatorii, ceea ce permite mandibulei să coboare. Această mișcare descendentă a mandibulei va iniția, la rândul ei, un reflex de întindere a musculaturii mandibulare, provocând o contracție *reactivă*. Astfel, mandibula se va ridica automat pentru a închide arcadele dentare, dar de asemenea va realiza o nouă comprimare a bolului alimentar de pereții cavității bucale, lucru care inhibă încă o dată musculatura mandibulară, permițând coborârea mandibulei și, apoi, o nouă contracție reactivă. Acest proces se repetă de nenumărate ori.

Masticația este importantă în cadrul digestiei tuturor alimentelor, dar mai ales este importantă pentru majoritatea fructelor și a legumelor crude, deoarece acestea conțin celuloză nedigerabilă în membranele care înconjoară părțile nutritive și care trebuie fragmentată înainte de a se desfășura procesele de digestie. Mai mult decât atât, masticația contribuie la digestia alimentelor și din următoarea perspectivă: *enzimele digestive acționează doar la suprafața particulelor alimentare*. Din acest motiv, ritmul digestiei depinde de suprafața totală care este expusă secrețiilor digestive. În plus, măcinarea alimentelor pentru a obține particule fine previne excoriația tractului gastrointestinal și facilitează evacuarea conținutului gastric în intestinul subțire, apoi de aici în următoarele segmente digestive.

DEGLUTIȚIA (ÎNGHIȚIREA)

Deglutiția este un mecanism complicat, în principal din cauza faptului că faringele participă atât la procesele de respirație, cât și la cele de deglutiție. Faringele participă doar pentru câteva secunde în calitate de organ al tractului gastrointestinal, în cadrul propulsiei alimentelor. Este foarte important ca respirația să nu fie jenată din cauza deglutiției.

În general, deglutiția paote fi împărțită în trei faze: (1) *faza voluntară*, care inițiază procesul deglutiției, (2) *faza faringiană*, care este involuntară și asigură pasajul alimentelor prin faringe spre esofag și (3) *faza esofagiană*, involuntară, care asigură transportul alimentelor prin esofag în stomac.

Faza voluntară a deglutiției. Când mâncarea urmează să fie înghițită, alimentele sunt comprimate și împinse "voluntar" în direcție posterioară spre faringe, prin presiunea exercitată de limbă în sens superior și posterior asupra palatului, după

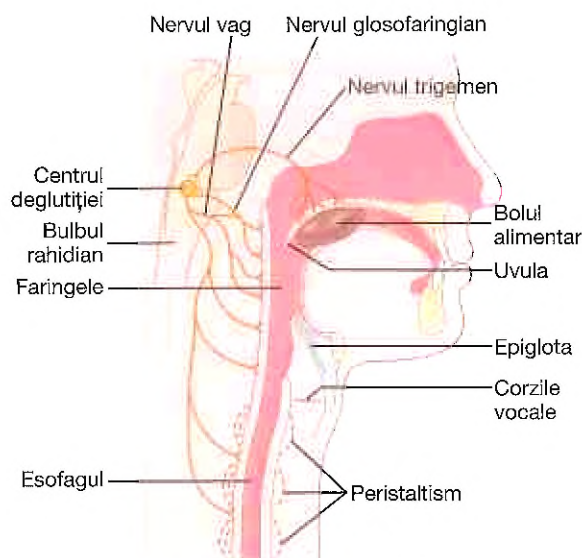


Figura 64-1. Mecanismul deglutiției.

cum se arată în **Figura 64-1.** Din acest moment, deglutiția devine aproape în întregime autonomă și, în mod normal, nu poate fi oprită.

Faza faringiană (involuntară) a deglutiției. În timp ce bolul alimentar pătrunde în porțiunea posterioară a cavității bucale și în faringe, stimulează *zonele epiteliale receptoare ale deglutiției* din jurul aperturii faringiene, în special la nivelul pilierilor amigdalieni, iar impulsurile din aceste zone ajung la trunchiul cerebral și inițiază o serie de contracții musculare automate ale faringelui, după cum urmează:

1. Palatul moale ascensionează pentru a închide orificiile posterioare ale narinelor și pentru a împiedica refluarea alimentelor în cavitatea nazală.
2. Repliurile palato-faringiene, de fiecare parte a faringelui, sunt tracționate spre linia mediană, apropiindu-se. În acest fel, repliurile formează o fantă sagitală, prin care alimentele trebuie să treacă pentru a ajunge în faringele posterior. Această fantă are o acțiune selectivă, deoarece permite numai pasajul alimentelor suficient fărâmițate. Pentru că această fază a deglutiției durează mai puțin de o secundă, un fragment alimentar mai mare va fi împiedicat să ajungă în esofag.
3. Corzile vocale ale laringelui se apropie foarte mult unele de altele, iar laringele este ridicat către superior și anterior de către mușchii gâtului. Aceste procese, în combinație cu acțiunea ligamentelor, care previn ascensiunea epiglotei, determină înclinarea posterioară a epiglotei deasupra aperturii laringelui. Toate efectele, împreună, previn refluarea alimentelor în cavitatea nazală și în trahee. Extrem de importantă este apropierea strânsă a corzilor vocale, însă epiglota are rolul cel mai important în prevenirea pătrunderii alimentelor dincolo de corzile vocale. Distrugerea corzilor vocale sau a mușchilor care le apropie poate duce la sufocare.
4. Ascensionarea laringelui contribuie, de asemenea, la ridicarea și lărgirea esofagului. În același timp, primii 3–4 centimetri ai peretelui muscular, numit *sfincter esofagian superior* (sau *sfincter faringo-esofagian*), se relaxează. Astfel, alimentele pot trece ușor, fără nici un obstacol, din porțiunea posterioară a faringelui în partea superioară a esofagului. Între procesele de deglutiție, acest sfincter rămâne strâns contractat, prevenind pătrunderea aerului în esofag în timpul respirației. Ascensionarea laringelui ridică și epiglota din calea pasajului alimentar, astfel încât alimentele trec mai degrabă prin părțile laterale ale epiglotei, decât pe deasupra ei. Aceasta este o măsură suplimentară de protecție față de pătrunderea alimentelor în trahee.
5. Odată ce laringele este ascensionat și sfincterul faringo-esofagian se relaxează, întregul perete muscular faringian se contractă, începând cu porțiunea superioară a faringelui, apoi continuând cu porțiunile mijlocie și inferioară ale faringelui, alimentele fiind propulsate în stomac de undele peristaltice.

Pentru a rezuma procesele mecanice ale fazei faringiene de deglutiție: traheea este obturată, esofagul se deschide și o undă peristaltică rapidă, generată de sistemul nervos al faringelui, împinge bolul alimentar în esofagul superior, întregul proces desfășurându-se în mai puțin de 2 secunde.

Inițierea pe cale nervoasă a fazei faringiene de deglutiție. Cele mai sensibile zone tactile din partea posterioară a cavității bucale și din faringe, cu rol în inițierea fazei faringiene a deglutiției, se află dispuse inelar în jurul aperturii faringiene, iar cea mai mare sensibilitate o au pilierii amigdalieni. Impulsurile formate la nivelul acestor zone se transmit pe calea fibrelor senzitive ale nervilor trigemen și glosofaringian către bulbul rahidian, pe calea *tractului solitar* sau în asociere strânsă cu acesta, care primește toate impulsurile senzitive de la nivelul cavității bucale.

Următoarele faze ale deglutiției sunt inițiate apoi automat, într-o secvență prestabilită, de către zonele neuronale de substanță reticulată din bulbul rahidian și din porțiunea inferioară a punții. Secvențele reflexului de deglutiție sunt aceleași cu fiecare înghițire a alimentelor, iar sincronizarea întregului ciclu rămâne, de asemenea, constantă. Zonele din bulbul rahidian și din puntea inferioară care controlează deglutiția sunt denumite generic *centrul deglutiției* sau *al înghițirii.*

Impulsurile motorii de la centrul deglutiției la faringe și la esofagul superior, cu rol în producerea deglutiției, se transmit succesiv prin perechile de nervi cranieni V, IX, X și XII.

Pe scurt, faza faringiană a deglutiției este în esență un act reflex. Este aproape întotdeauna inițiată de împingerea voluntară a alimentelor spre partea posterioară a cavității bucale, fapt care va determina stimularea receptorilor senzitivi involuntari din faringe, responsabili de declanșarea reflexului de deglutiție.

Efectul fazei faringiene a deglutiției asupra respirației. Întreaga fază faringiană a deglutiției durează de obicei mai

puțin de 6 secunde, în acest fel întrerupând doar foarte puțin ciclul respirator normal. Centrul deglutiției inhibă specific centrul respirator din bulbul rahidian pe durata acestei faze, oprind respirația în orice moment al ciclului respirator, pentru a se desfășura deglutiția. Totuși, chiar și atunci când o persoană vorbește, deglutiția întrerupe respirația pentru o perioadă atât de scurtă de timp, încât trece neobservată.

Faza esofagiană a deglutiției implică două tipuri de peristaltism. Esofagul are în principal rolul de conducere rapidă a alimentelor din faringe în stomac, iar peristaltismul lui este adaptat special pentru acest rol. În mod normal, esofagul prezintă două tipuri de peristaltism: *peristaltism primar* și *peristaltism secundar.* Peristaltismul primar reprezintă continuarea undei peristaltice inițiate la nivel faringian, care se extinde la nivelul esofagului în timpul fazei faringiene a deglutiției. Această undă parcurge toată distanța de la faringe la stomac în aproximativ 8–10 secunde. Alimentele ingerate de o persoană în ortostatism sunt propulsate spre porțiunea inferioară a esofagului, chiar mai repede decât unda peristaltică în sine, în aproximativ 5–8 secunde, din cauza efectului adițional al gravitației asupra alimentelor.

Dacă unda peristaltică primară nu reușește să deplaseze în stomac toate alimentele care au pătruns în esofag, atunci vor apărea *unde peristaltice secundare* în urma distensiei esofagului de către alimentele rămase în el. Aceste unde vor continua până când toate alimentele vor fi evacuate în stomac. Undele peristaltice secundare sunt inițiate parțial de către circuitele nervoase instrinseci ale sistemului nervos enteric și de către reflexele care se formează în faringe, care sunt transmise ascendent prin *fibrele aferente ale nervului vag* către bulbul rahidian și, ulterior, înapoi la esofag prin *fibrele eferente ale nervilor glosofaringian* și *vag.*

Musculatura peretelui faringian și a treimii superioare a esofagului este de tip *striat.* Prin urmare, undele peristaltice din aceste regiuni sunt controlate de impulsuri nervoase de tip scheletal transmise prin nervii glosofaringian și vag. În cele două treimi inferioare ale esofagului există musculatură de tip *neted,* dar și această porțiune a esofagului se află sub controlul intens exercitat de nervii vagi, care acționează prin intermediul conexiunilor stabilite cu plexul nervos mienteric de la nivel esofagian. Dacă s-ar secționa conexiunile nervilor vagi cu esofagul, plexul mienteric al esofagului ar deveni suficient de excitabil în câteva zile, încât ar produce unde peristaltice secundare intense, chiar și fără impulsurile generate în cadrul reflexelor vagale. În acest fel, chiar și după abolirea reflexului de deglutiție în urma afectării trunchiului cerebral, alimentele administrate în esofag printr-o sondă sau în alt mod vor putea pătrunde totuși în stomac.

Relaxarea receptivă a stomacului. Când unda peristaltică esofagiană se apropie de stomac, o undă de relaxare, transmisă prin neuronii inhibitori mienterici, precede unda peristaltică inițială. Mai mult decât atât, întregul stomac și, în mai mică măsură duodenul, se relaxează, în timp ce unda ajunge la nivelul esofagului inferior. În acest fel sunt pregătite în prealabil organele digestive menționate, pentru a primi alimentele propulsate în esofag în urma deglutiției.

Funcționarea sfincterului esofagian inferior (sfincterul gastro-esofagian). La extremitatea inferioară a esofagului, la 3 centimetri deasupra joncțiunii cu stomacul, musculatura circulară a esofagului funcționează asemenea unui *sfincter esofagian inferior* larg, denumit și *sfincter gastro-esofagian.* În mod normal, acest sfincter se află în contracție tonică, cu o presiune intraluminală, în această porțiune a esofagului, de aproximativ 30 mmHg, spre deosebire de porțiunea mijlocie esofagiană, care rămâne relaxată. Când o undă peristaltică de deglutiție traversează esofagul, are loc "relaxarea receptivă" a sfincterului esofagian inferior înaintea undei peristaltice, ceea ce facilitează propulsia alimentelor în stomac. Destul de rar, sfincterul nu se relaxează așa cum ar trebui, aspect care se întâlnește în afecțiunea numită *acalazie,* prezentată în Capitolul 67.

Secrețiile gastrice sunt foarte acide și conțin multe enzime proteolitice. Mucoasa esofagiană, cu excepția optimii inferioare a esofagului, nu are capacitatea de a rezista un timp îndelungat la acțiunea secrețiilor gastrice. Din fericire, contracția tonică a sfincterului esofagian inferior este benefică, deoarece contribuie la prevenirea unui reflux gastric marcat în esofag, cu excepția unor situații patologice.

Prevenția suplimentară a refluxului esofagian prin mecanismul de valvă a închiderii extremității distale a esofagului. Un alt factor care contribuie la prevenirea refluxului este mecanismul de valvă de la nivelul porțiunii mici a esofagului care pătrunde în stomac. Presiunea intraabdominală crescută determină esofagul să se plieze spre interior la acest nivel. În acest fel, închiderea ca o valvă a esofagului inferior împiedică presiunea intraabdominală crescută să forțeze pasajul conținutului gastric înapoi în esofag. În caz contrar, acidul gastric ar reflua în esofag de fiecare dată când mergem, tușim sau respirăm profund.

FUNCȚIILE MOTORII ALE STOMACULUI

Funcțiile motorii ale stomacului sunt în număr de trei: (1) stocarea unor cantități mari de alimente, până când acestea pot fi prelucrate în stomac, duoden și în tractul intestinal inferior; (2) amestecarea alimentelor cu secrețiile gastrice, până când se formează un amestec semifluid denumit *chim;* (3) evacuarea lentă a chimului din stomac în intestinul subțire, într-un ritm adecvat pentru digestia și absorbția de la nivelul intestinului subțire.

Figura 64-2 ilustrează structura anatomică de bază a stomacului. Stomacul este împărțit în două segmente principale: (1) *corpul gastric* și (2) *antrul.* Din punct de vedere fiziologic, este mai adecvată împărțirea stomacului în (1) o porțiunea "cranială", cuprinzând primele două treimi ale corpului gastric, și (2) o porțiune "caudală", care cuprinde restul corpului gastric împreună cu antrul.

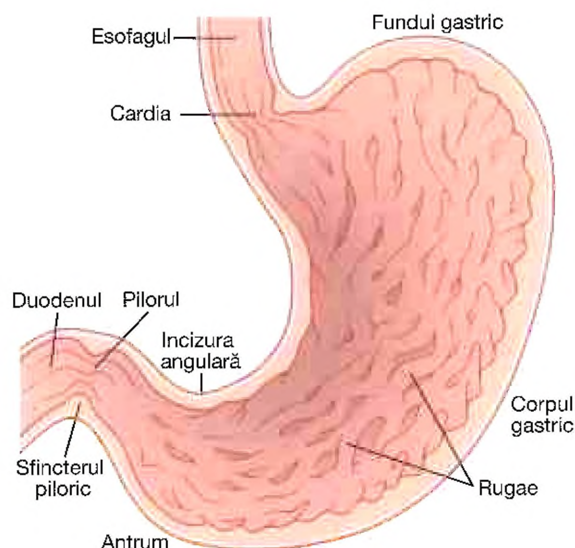


Figura 64-2. Anatomia funcțională a stomacului.

FUNCȚIA DE STOCARE A STOMACULUI

Pe măsură ce alimentele pătrund în stomac, la nivelul porțiunii craniale a stomacului se acumulează straturi concentrice de alimente, astfel încât alimentele recent ingerate se vor afla în apropierea orificiului esofagian, iar alimentele ingerate mai târziu vor fi mai aproape de peretele exterior al stomacului. În mod normal, când alimentele destind stomacul, se formează un "reflex vagovagal" de la stomac spre trunchiul cerebral, care se reîntoarce la stomac și reduce tonusul musculaturii din peretele corpului gastric, astfel încât peretele va proemina progresiv spre exterior, permițând depozitarea unor cantități din ce în ce mai mari de alimente, până la o limită de 0,8–1,5 litri într-un stomac complet relaxat. Presiunea din interiorul stomacului va rămâne scăzută până când este atinsă această limită.

AMESTECAREA ȘI PROPULSIA ALIMENTELOR ÎN STOMAC – RITMUL ELECTRIC BAZAL AL PERETELUI GASTRIC

Sucurile digestive ale stomacului sunt secretate de *glandele gastrice*, care se găsesc în aproape întregul perete gastric, cu excepția unei porțiuni înguste din curbura mică a stomacului. Aceste secreții vin imediat în contact cu acele alimente stocate pe suprafața mucoasei stomacului. Atât timp cât în stomac se află alimente, se formează *unde constrictoare*, numite și *unde de amestecare*, în porțiunile mijlocie și superioară a peretelui gastric, care se deplasează spre antru, aproximativ o dată la fiecare 15–20 de secunde. Aceste unde sunt inițiate datorită *ritmului electric bazal* al peretelui gastric, la care s-a făcut referire în Capitolul 63, și care constă din "unde electrice lente", apărute spontan la nivelul peretelui gastric. Pe măsură ce undele constrictoare se propagă de la nivelul corpului gastric spre antru, ele devin mai intense, iar unele extrem de intense, generând contracții de formă inelară determinate de potențiale de acțiune capabile să producă peristaltism, care vor forța înaintarea conținutului spre pilor la presiuni din ce în ce mai ridicate.

Aceste contracții de formă inelară au, de asemenea, un rol important în amestecarea conținutului gastric în felul următor: de fiecare dată când o undă peristaltică străbate peretele antrului și ajunge la pilor, ea pătrunde în profunzimea conținutului alimentar din antru. Totuși, orificiul piloric este încă destul de îngust, astfel că vor fi expulzați în duoden, cu fiecare undă peristaltică, doar câțiva mililitri sau mai puțin din conținutul antrului. De asemenea, pe măsură ce fiecare undă peristaltică se apropie de pilor, mușchiul piloric se contractă des, fapt care împiedică și mai mult evacuarea conținutului prin pilor. Prin urmare, majoritatea conținutului din antru este comprimată în amonte de contracția de formă inelară, apoi propulsată spre corpul gastric, și nu prin pilor. În acest fel, contracția de formă inelară din cadrul peristaltismului, în asociere cu acțiunea de comprimare din amonte, numită "retropulsie", reprezintă un mecanism extraordinar de important pentru amestecarea alimentelor la nivelul stomacului.

Chimul. După amestecarea completă în stomac a alimentelor cu secrețiile gastrice se formează *chimul*, care va străbate mai departe tubul digestiv. Gradul de fluiditate a chimului care părăsește stomacul depinde de cantitățile relative de alimente, apă și secreții gastrice, precum și de măsura în care digestia a progresat. Consistența chimului este asemănătoare cu aceea a unei paste semifluide de culoare închisă.

Contracțiile din timpul senzației de foame. În afară de contracțiile peristaltice care se formează atunci când alimentele se află în stomac, mai există un alt tip de contracții, numite *contracții din timpul senzației de foame*, care apar când *stomacul a fost gol de conținut* timp de câteva ore sau mai mult. Acestea sunt contracții peristaltice ritmice produse în *corpul gastric*. Când contracțiile succesive devin foarte intense, ele fuzionează într-o contracție continuă, tetanică, având uneori o durată de până la 2–3 minute.

Contracțiile apărute în cadrul senzației de foame sunt mai intense la persoanele tinere și sănătoase, cu tonus gastrointestinal puternic. Aceste contracții apar de-o manieră la fel de intensă și în condiții de hipoglicemie. Când contracțiile din timpul senzației de foame apar la nivelul stomacului, uneori pot fi percepute dureri moderate în epigastru, numite *crampe de foame*. Crampele nu apar de regulă decât după 12–14 ore de la ultima ingestie de alimente, iar în caz de înfometare, ele ating o intensitate maximă în 3–4 zile, după care se reduc în decursul zilelor următoare.

GOLIREA STOMACULUI

Evacuarea conținutul gastric este determinată de contracții peristaltice puternice de la nivelul antrului. În același timp,

evacuarea este împiedicată de diferite grade de rezistență, exercitată la pasajul chimului prin pilor.

Contracțiile peristaltice intense de la nivel antral în timpul golirii conținutului gastric – "pompa pilorică". În majoritatea timpului, contracțiile ritmice ale stomacului sunt de intensitate redusă și au funcția principală de amestecare a alimentelor cu secrețiile gastrice. Totuși, în aproape 20% din timpul în care alimentele sunt stocate în stomac, contracțiile cu origine în porțiunea de mijloc a stomacului se intensifică și se transmit în porțiunea caudală a stomacului. Aceste contracții fac parte din cadrul unui peristaltism foarte intens, cu constricții de formă inelară care sunt foarte strânse și care produc golirea stomacului. Pe măsură ce stomacul se golește, aceste contracții se formează tot mai sus la nivelul corpului gastric, preluând progresiv fragmente din conținutul corpului gastric, pe care le adaugă în componența chimului din antru. Aceste contracții peristaltice intense creează adeseori o presiune de 50–70 de centimetri coloană de apă, fiind de șase ori mai puternice decât undele peristaltice care produc în mod obișnuit amestecarea.

Când tonusul piloric este normal, fiecare undă peristaltică puternică forțează pasajul unei cantități de câtiva mililitri de chim în duoden. Astfel, undele peristaltice, pe lângă faptul că asigură amestecarea din stomac, prezintă și o acțiune de pompare, denumită "pompă pilorică".

Rolul pilorului în controlul evacuării conținutului gastric. Orificiul distal al stomacului este *pilorul.* La acest nivel, grosimea stratului muscular circular al peretelui este cu 50–100% mai mare, în comparație cu porțiunile precedente ale antrului gastric, și rămâne într-o stare aproape permanentă de contracție tonică ușoară. Astfel, musculatura circulară a pilorului este denumită *sfincter piloric.*

În pofida contracției tonice normale a sfincterului piloric, pilorul este în mod normal permisiv pentru apă și alte lichide, care trec cu ușurință din stomac în duoden. În schimb, constricția obișnuită împiedică pasajul particulelor alimentare, până când acestea s-au amestecat în interiorul chimului și au ajuns la o consistență aproape fluidă. Gradul de constricție a pilorului crește sau scade sub influența impulsurilor nervoase sau hormonale, provenite atât de la stomac, cât și de la duoden, după cum se va vedea în cele ce urmează.

REGLAREA EVACUĂRII CONȚINUTULUI GASTRIC

Ritmul de golire a stomacului este reglat prin impulsuri care provin atât de la stomac, cât și de la duoden. Totuși, duodenul furnizează cele mai intense impulsuri, controlând evacuarea chimului în duoden într-un ritm adecvat, nu mai mare decât acela la care chimul gastric poate fi digerat și absorbit de intestinul subțire.

Factorii gastrici care favorizează evacuarea

Efectul volumului de alimente din stomac asupra ritmului de evacuare. Un volum crescut de alimente în stomac favorizează un ritm rapid de golire a stomacului. Totuși, acest ritm crescut de evacuare nu apare din motivele pe care ni le-am imagina. Nu creșterea presiunii de stocare a alimentelor în stomac este aceea care determină un ritm de golire ridicat, deoarece o creștere de volum, în intervale relativ normale, nu echivalează cu o creștere prea mare a presiunii. Cu toate acestea, distensia peretelui gastric este capabilă să stimuleze reflexele mienterice locale, care vor accentua activitatea pompei pilorice și, în același timp, vor inhiba pilorul.

Efectul hormonului gastrină asupra golirii stomacului. În capitolul 65 se va arăta felul în care distensia peretelui gastric și prezența diferitelor tipuri de alimente în stomac, cu precădere produșii de digestie a cărnii, induc eliberarea hormonului *gastrină,* secretat de *celulele G* din mucoasa antrală. Gastrina are un efect puternic de stimulare a unei secreții gastrice foarte acide de către glandele gastrice. De asemenea, gastrina efecte ușoare până la moderate de stimulare a funcțiilor motorii la nivelul corpului gastric. Cel mai important aspect al acțiunii gastrinei pare să fie creșterea activității pompei pilorice. În acest mod, gastrina contribuie probabil la golirea stomacului.

Factori duodenali importanți care inhibă evacuarea conținutului gastric

Efectul inhibitor al reflexelor nervoase enterogastrice formate în duoden. Atunci când alimentele pătrund în duoden, se inițiază multiple reflexe nervoase la nivelul peretelui duodenal. Aceste reflexe acționează retrograd la nivelul stomacului pentru a încetini sau chiar pentru a opri golirea conținutului gastric, în condițiile unui volum prea mare de chim prezent în duoden. Reflexele sunt conduse pe trei căi: (1) direct de la duoden la stomac, prin sistemul nervos enteric din peretele digestiv, (2) prin nervi extrinseci care au traiect până la ganglionii simpatici prevertebrali și ajung înapoi la stomac prin fibre simpatice inhibitoare și (3) probabil în mai mică măsură, prin nervii vagi până la trunchiul cerebral, acolo unde inhibă impulsurile normale de stimulare, transmise către stomac prin nervii vagi. Toate aceste căi reflexe paralele au în comun două efecte asupra golirii stomacului: în primul rând, inhibă puternic contracțiile propulsive ale "pompei pilorice" și, în al doilea rând, cresc tonusul sfincterului piloric.

Factorii care sunt continuu monitorizați de duoden și care pot iniția reflexe inhibitorii enterogastrice sunt următorii:

1. Distensia duodenului
2. Prezența oricărei iritații a mucoasei duodenale
3. Aciditatea chimului din duoden

4. Osmolalitatea chimului
5. Prezența anumitor produși de degradare în chim, în special de origine proteică și, probabil în mai mică măsură, de origine lipidică.

Reflexele inhibitorii enterogastrice sunt cu precădere sensibile la prezența substanțelor iritante sau a acizilor în chimul duodenal și adesea pot fi activate intens chiar în 30 de secunde. De exemplu, atunci când valoarea pH a chimului duodenal scade sub 3,5–4, reflexele blochează eliminarea suplimentară de conținut gastric acid în duoden, până când chimul duodenal poate fi neutralizat de secrețiile pancreatice și de alte secreții.

Produșii de degradare a proteinelor declanșează, la rândul lor, reflexe inhibitorii enterogastrice, prin încetinirea ritmului de golire a stomacului, care asigură un timp adecvat pentru digestia proteinelor în duoden și în intestinul subțire.

Nu în ultimul râmnd, reflexele inhibitorii pot fi declanșate și de fluidele hipotone sau în special de cele hipertone. În acest fel este împiedicat fluxul rapid al lichidelor non-izotone prin intestinul subțire, prevenind modificările rapide la nivel sistemic ale concentrațiilor de electroliți din lichidul extracelular, care pot apărea în timpul absorbției conținutului intestinal.

Mecanismul de feedback hormonal de la nivelul duodenului inhibă golirea stomacului – rolul lipidelor și al colecistokininei. Hormonii eliberați în porțiunea superioară a tractului intestinal inhibă, de asemenea, golirea stomacului. Stimulul pentru eliberarea acestor hormoni inhibitori este în principal reprezentat de lipidele care pătrund în duoden, cu toate că există și alte tipuri de substanțe alimentare care pot stimula eliberarea hormonilor, dar într-o măsură mai mică.

După ce au pătruns în duoden, lipidele induc eliberarea câtorva hormoni din epiteliul duodenului și al jejunului, fie prin legarea de "receptorii" celulelor epiteliale, fie în alt mod. Drept urmare, hormonii sunt transportați prin sânge la nivelul stomacului, acolo unde inhibă pompa pilorică și, în același timp, cresc capacitatea de contracție a sfincterului piloric. Aceste efecte sunt importante deoarece lipidele se digeră mult mai lent față de alte substanțe alimentare.

Nu este complet elucidat care dintre hormoni provoacă inhibiția hormonală prin feedback a stomacului. Cel mai puternic dintre aceștia pare să fie *colecistokinina* (*CCK*), eliberată de mucoasa jejunului, ca răspuns la prezența lipidelor în chim. Acest hormon funcționează ca inhibitor, blocând motilitatea crescută a stomacului indusă de gastrină.

Alți inhibitori posibili ai golirii stomacului sunt hormonii *secretină* și *peptidul insulinotrop dependent de glucoză*, numit și *peptidul inhibitor gastric* (*GIP*). Secretina este eliberată în principal de mucoasa duodenală, ca răspuns la pasajul acidului gastric din stomac, prin pilor. GIP are un efect general, dar slab, de reducere a motilității gastrointestinale.

GIP este eliberat de porțiunea superioară a intestinului subțire, în principal ca răspuns la grăsimile din chim, și, în mai mică măsură, ca răspuns la prezența glucidelor. Deși GIP inhibă motilitatea gastrică în anumite condiții, efectul său principal în condiții fiziologice este probabil acela de stimulare a secreției de insulină de la nivelul pancreasului.

Acești hormoni sunt prezentați pe larg cu precădere în Capitolul 65, în special cu legătură cu golirea vezicii biliare și cu controlul ratei de secreție pancreatică.

Pe scurt, hormonii, în special CCK, pot inhiba golirea stomacului, atunci când din stomac în duoden pătrund cantități excesive de chim, cu precădere un chim care conține mult acid sau multe grăsimi.

Rezumat al controlului evacuării gastrice

Evacuarea conținutului gastric este controlată doar într-o mică măsură de către factorii gastrici, precum gradul de umplere gastrică și efectul excitator al gastrinei asupra peristaltismului gastric. Probabil cel mai important control al golirii stomacului îl reprezintă mecanismul inhibitor de feedback exercitat de la nivelul duodenului, care cuprinde reflexe enterogastrice de feedback nervos inhibitor, cât și de feedback hormonal exercitat de CCK. Aceste mecanisme de feedback inhibitor acționează împreună pentru scăderea ratei de golire a stomacului, atunci când (1) există prea mult chim la nivelul intestinului subțire sau (2) chimul este excesiv de acid, conține prea multe proteine și lipide neprelucrate, este hipotonic sau hipertonic ori este iritant. În acest fel, ritmul de golire a stomacului este limitat de cantitatea de chim pe care intestinul subțire o poate prelucra.

MOTILITATEA INTESTINULUI SUBȚIRE

Motilitatea intestinului subțire, precum și la orice nivel al tractului gastrointestinal, poate fi împărțită în *contracții de amestecare* și *contracții de propulsie*. În mare măsură, această clasificare este artificială, deoarece practic toate contracțiile intestinului subțire pot realiza procese de amestecare și de propulsie în grade variabile. Clasificarea uzuală a acestor procese este descrisă în următoarele paragrafe.

CONTRACȚIILE DE AMESTECARE (CONTRACȚII DE SEGMENTARE)

Când o porțiune a intestinului subțire este destinsă de chim, întinderea peretelui intestinal determină apariția localizată a unor contracții concentrice, la anumite intervale unele față de altele, de-a lungul intestinului, care durează mai puțin de un minut. Contracțiile produc "segmentarea" intestinului subțire, după cum se vede în **Figura 64-3**, adică împart intestinul în segmente de aspectul unui șir de cârnați. Pe măsură ce relaxarea se instalează la nivelul unui set de contracții de segmentare, de obicei apare un nou set, dar ale cărui contracții de data aceasta sunt localizate în puncte noi, între locurile unde s-au produs contracțiile precedente. Prin urmare, contracțiile de segmentare fragmentează chimul de 2-3 ori pe minut, asigurând amestecarea alimentelor cu secrețiile intestinului subțire.

Frecvența maximă a contracțiilor de segmentare din intestinul subțire este determinată de frecvența *undelor*

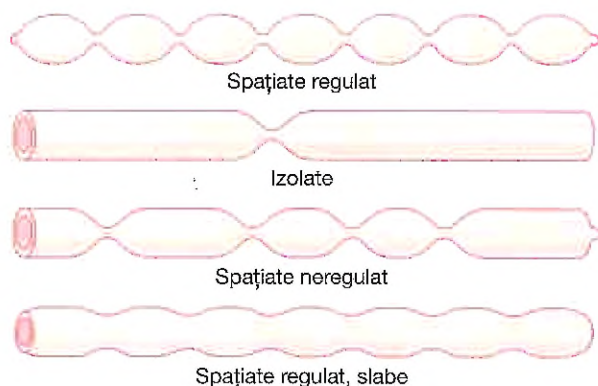


Figura 64-3. Contracțiile de segmentare ale intestinului subțire.

electrice lente din peretele intestinal, care reprezintă ritmul electric bazal, descris în Capitolul 63. Fiindcă această frecvență nu depășește în mod normal 12 contracții pe minut în duoden și în jejunul proximal, frecvența *maximă* a contracțiilor de segmentare în aceste porțiuni ale intestinului este tot de aproximativ 12 pe minut, dar se manifestă numai în condiții de stimulare extremă. La capătul distal al ileonului, frecvența maximă este de obicei de 8–9 contracții pe minut.

Contracțiile de segmentare devin extrem de slabe atunci când acțiunea stimulatoare a sistemului nervos enteric este blocată de administrarea atropinei. Prin urmare, chiar dacă undele lente în sine ale mușchiului neted sunt cele care induc contracțiile segmentare, aceste contracții nu sunt eficiente în absența stimulării de fond exercitate de plexul nervos mienteric.

MIȘCĂRILE DE PROPULSIE

Peristaltismul intestinului subțire. Chimul este propulsat de-a lungul intestinului subțire de către *undele peristaltice.* Aceste unde pot apărea în orice punct al intestinului subțire și se deplasează în direcție anală cu o viteză de 0,5–2 cm/sec, mai rapid în porțiunea proximală a intestinului și mai lent în porțiunea distală a acestuia. În mod normal, undele sunt de intensitate redusă și dispar după parcurgerea a doar 3–5 centimentri. Undele nu se deplasează mai mult de 10 centimetri, astfel încât înaintarea chimului decurge foarte lent, atât de încet încât distanța *netă* parcursă de-a lungul intestinului subțire este în medie de doar 1 cm/min. Acest ritm al propagării undelor înseamnă că este nevoie de un interval de 3–5 ore pentru tranzitul chimului de la nivelul pilorului până la valva ileocecală.

Controlul peristaltismului prin impulsuri nervoase și hormonale. Activitatea peristaltică a intestinului subțire crește foarte mult după ingerarea alimentelor în timpul mesei. Această activitate crescută este produsă parțial de pătrunderea chimului în duoden, ceea ce determină distensia peretelui duodenal. În plus, activitatea peristaltică se intensifică datorită *reflexului gastroenteric,* inițiat de distensia stomacului și condus, în principal pe calea plexului mienteric, de la stomac în direcție caudală, de-a lungul peretelui intestinului subțire.

Pe lângă impulsurile nervoase care pot influența peristaltismul intestinului subțire, mai mulți factori hormonali își exercită controlul asupra contracțiilor peristaltice. Acești factori includ *gastrina, CCK, insulina, motilina* și *serotonina,* toți crescând motilitatea intestinală și fiind secretați în timpul diferitelor etape ale digestiei. În schimb, *secretina* și *glucagonul* inhibă motilitatea intestinului subțire. Importanța fiziologică a fiecărui factor hormonal în controlul motilității este încă un subiect de cercetare.

Undele peristaltice ale intestinului subțire nu au doar rolul limitat de propulsie a chimului spre valva ileocecală, ci realizează și dispersia chimului pe suprafața mucoasei intestinale. Pe măsură ce chimul pătrunde din stomac în intestin și stimulează contractilitatea, peristaltismul va dispersa imediat chimul de-a lungul intestinului, acest proces intensificându-se la pătrunderea unor cantități suplimentare de chim în duoden. După ce a ajuns la nivelul valvei ileocecale, chimul poate fi reținut timp de câteva ore, până când se produce o nouă ingestie de alimente. În acel moment, *reflexul gastroileal* amplifică peristaltismul din ileon și forțează pasajul chimului prin valva ileocecală în segmentul cecal al intestinului gros.

Efectul propulsiv al contracțiilor de segmentare. Contracțiile de segmentare, deși durează uneori doar câteva secunde, de obicei parcurg 1 centimentru în direcție anală și astfel contribuie la propulsarea alimentelor de-a lungul intestinului. Diferența între mișcările de segmentare și cele peristaltice nu este atât de mare pe cât s-ar putea înțelege din clasificarea lor în două categorii distincte.

Peristaltismul accelerat. Deși peristaltismul se manifestă cu o intensitate redusă în intestinul subțire, iritația marcată a mucoasei intestinale, de exemplu în cazurile de diaree infecțioasă, poate genera un peristaltism rapid și cu intensitate mare, denumit *tranzit (peristaltism) accelerat.* Acest fenomen este produs pe de-o parte de reflexele nervoase care implică sistemul nervos vegetativ și trunchiul cerebral și pe de-altă parte de amplificarea intrinsecă a reflexelor plexului mienteric din peretele intestinal. Contracțiile peristaltice puternice se deplasează pe distanțe lungi de-a lungul intestinului subțire, în decurs de câteva minute, eliminând conținutul intestinal în colon și eliberând astfel intestinul subțire de chimul iritant și de distensia excesivă.

Contracțiile produse de musculara mucoasei și de fibrele musculare ale vilozităților. *Musculara mucoasei* poate determina apariția unor pliuri la nivelul mucoasei intestinale. În plus, fibre individuale din musculara mucoasei pot intra în componența vilozităților intestinale și pot produce contracția intermitentă a acestora. Pliurile mucoasei cresc suprafața de contact cu chimul și măresc

rata de absorbție. De asemenea, contracțiile vilozităților – într-o suită ce presupune scurtare, alungire și din nou scurtare – "drenează" vilozitățile, astfel încât limfa este mobilizată de la nivelul vaselor chilifere centrale în sistemul limfatic. Aceste contracții ale mucoasei și ale vilozităților sunt inițiate în principal de reflexele nervoase locale ale plexului submucos, ca răspuns la prezența chimului în intestinul subțire.

VALVA ILEOCECALĂ ÎMPIEDICĂ REFLUAREA CONȚINUTULUI DIN COLON ÎN INTESTINUL SUBȚIRE

După cum se arată în **Figura 64-4**, valva ileocecală proemină în lumenul cecului și astfel este închisă forțat atunci când presiunea din cec crește excesiv și încearcă împingerea conținutului cecal în sens retrograd, prin marginile valvei. În mod normal, valva poate rezista unei contrapresiuni de cel puțin 50–60 centimetri coloană de apă.

În plus, peretele ileonului, pe o distanță de câțiva centimetri deasupra valvei ileocecale, prezintă un strat muscular îngroșat de formă circulară, numit *sfincter ileocecal*. În mod normal, acest sfincter rămâne într-o stare de contracție ușoară și încetinește golirea conținutului ileal în cec. Totuși, imediat după ingerarea unor alimente, reflexul gastroileal (descris anterior) intensifică peristaltismul ileonului și determină golirea conținutului din ileon în cec.

Rezistența care se opune golirii valvei ileocecale prelungește staționarea chimului în ileon și astfel facilitează absorbția. În mod normal, în fiecare zi se elimină doar 1500–2000 de mililitri de chim în cec.

Controlul prin mecanism de feedback al sfincterului ileocecal. Gradul de contracție a sfincterului ileocecal și intensitatea peristaltismului la nivelul capătului distal al ileonului sunt controlate semnificativ de către reflexele cecale. Atunci când cecul este destins, contracția sfincterului ileocecal se intensifică și peristaltismul ileal este inhibat, ambele efecte întârziind evacuarea suplimentară de chim din ileon în cec. De asemenea, orice substanță iritantă din cec poate întârzia evacuarea. De exemplu, în cazul unui apendice inflamat, iritația acestui rest vestigial al cecului poate provoca un spasm atât de intens al sfincterului ileocecal și paralizia parțială a ileonului, încât aceste două efecte împreună blochează golirea ileonului în cec. Reflexele care se transmit de la nivelul cecului la sfincterul ileocecal sunt mediate atât pe calea plexului mienteric din peretele intestinal, cât și pe calea nervilor extrinseci autonomi, în special a ganglionilor simpatici prevertebrali.

MOTILITATEA COLONULUI

Funcțiile principale ale colonului sunt: (1) absorbția apei și a electroliților din chim, pentru a forma materii fecale solide și (2) depozitarea materiilor fecale până la momentul eliminării. Jumătatea proximală a colonului, ilustrată în **Figura 64-5**, are rol în special de absorbție, iar jumătatea distală de depozitare. Fiindcă nu este necesară o motilitate intensă a peretelui colonic pentru îndeplinirea acestor funcții, contracțiile colonului sunt în mod normal foarte lente. Dar chiar și într-un ritm lent, contracțiile au în continuare proprietăți similare cu acelea de la nivelul intestinului subțire și pot fi împărțite în contracții de amestecare și contracții de propulsie.

Contracțiile de amestecare – "haustrațiile". În același fel în care contracțiile de segmentare apar la nivelul intestinului subțire, tot astfel se formează și contracțiile ample de formă circulară în intestinul gros. Cu fiecare astfel de contracție, aproximativ 2,5 centimetri din musculatura

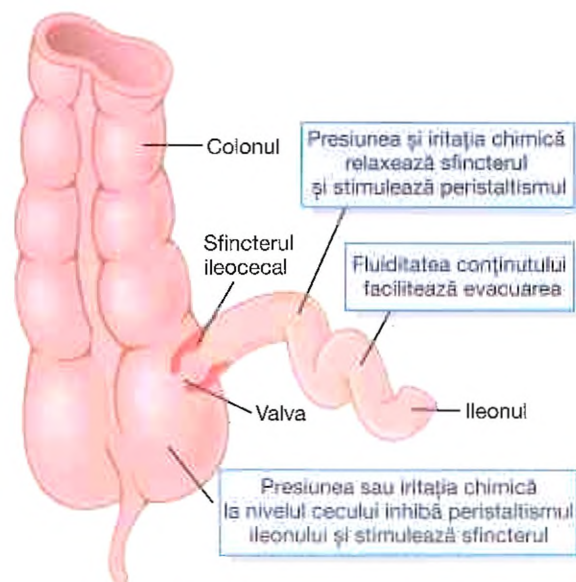


Figura 64-4. Evacuarea la nivelul valvei ileocecale.

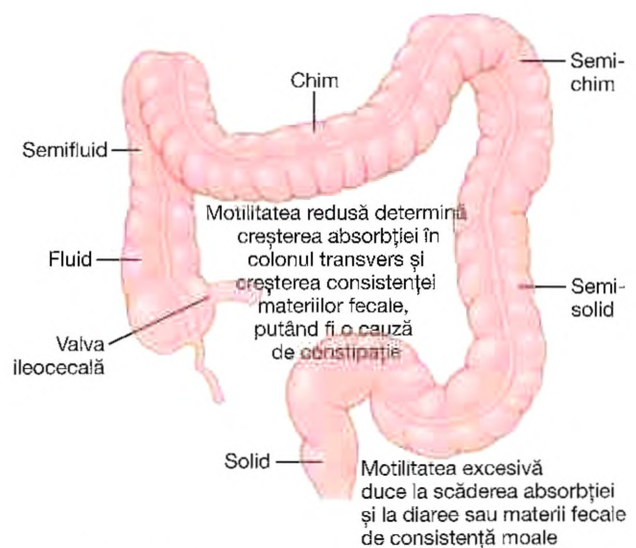


Figura 64-5. Funcțiile de absorbție și de stocare ale intestinului gros.

circulară se contractă, uneori îngustând lumenul colonului aproape de ocluzia acestuia. În același timp, se contractă și musculatura longitudinală a colonului, care este îngroșată în trei fâșii longitudinale numite *teniae coli*. Aceste contracții combinate ale musculaturii longitudinale și ale musculaturii circulare determină protruzia spre exterior a porțiunilor nestimulate de intestin gros, sub forma unor structuri sacciforme denumite *haustrații*.

De obicei, fiecare haustrație atinge un maxim de intensitate în aproximativ 30 de secunde și apoi dispare în decursul următoarelor 60 de secunde. Uneori, ele se pot deplasa lent în direcție anală în timpul contractării, în special la nivelul cecului și al colonului ascendent, asigurând în acest fel o propulsie minimă a conținutului colonic. După alte câteva minute apar noi contracții ale haustrațiilor în zonele apropiate. Așadar, materiile fecale din intestinul gros sunt întoarse și răsucite lent în același mod în care se sapă pământul cu o lopată. În acest mod, materiile fecale sunt puse treptat în contact cu suprafața mucoasei intestinale, iar conținutul lichidian și substanțele dizolvate sunt absorbite progresiv, doar 80–200 de mililitri de materii fecale urmând a fi eliminate zilnic.

Contracțiile de propulsie – "contracțiile în masă". Cea mai mare parte a propulsiei din cec și din colonul ascendent rezultă în urma contracțiilor haustrale lente dar persistente și este nevoie de până la 8–15 ore pentru a deplasa chimul de la valva ileocecală prin colon. În acest timp, chimul se modifică și se transformă în materii fecale, de consistență semisolidă, în loc de semifluidă.

De la cec la sigmoid, *contracțiile în masă* pot lua rolul de propulsie de-a lungul mai multor minute. Aceste contracții apar în mod normal doar de 1–3 ori pe zi și sunt prezente timp de aproximativ 15 minute în decursul primei ore de la ingestia micului dejun.

O contracție în masă reprezintă un tip modificat de peristaltism, caracterizat prin următoarea secvență de evenimente. Inițial apare o constricție inelară ca răspuns la distensia sau la iritarea unei zone a colonului, de obicei de la nivelul colonului transvers. Apoi, rapid, cei 20 de centimetri din colonul situat *distal de constricția inelară* își pierd haustrațiile și se contractă unitar, propulsând descendent *în masă* materiile fecale din acest segment al colonului. Forța contracției crește progresiv timp de 30 de secunde, iar relaxarea apare în următoarele 2–3 minute. Apoi apare o altă contracție în masă, de data aceasta probabil la distanță de precedenta.

O serie de contracții în masă durează în mod obișnuit 10–30 de minute. Apoi ele încetează, dar vor reapărea după 12 ore. După ce au deplasat o masă de materii fecale în rect, se declanșează reflexul de defecație.

Inițierea contracțiilor în masă de către reflexele gastrocolic și duodenocolic. Apariția contracțiilor în masă după ingerarea alimentelor este facilitată de *reflexele gastrocolic* și *duodenocolic*. Aceste reflexe rezultă în urma distensiei stomacului și a duodenului. Ele ori nu apar deloc, ori apar foarte rar atunci când nervii vegetativi extrinseci ai colonului au fost secționați. Ca urmare, acest lucru indică faptul că reflexele se transmit exclusiv pe calea sistemului nervos vegetativ.

Iritația colonului poate iniția de asemenea contracții în masă de amplitudine mare. De exemplu, în cazul unei afecțiuni ulcerative a mucoasei colonice (*colită ulcerativă*) apar frecvent contracții în masă care persistă aproape tot timpul.

DEFECAȚIA

În majoritatea timpului rectul nu conține materii fecale, parțial datorită faptului că există un sfincter cu contracții slabe, la aproximativ 20 de centimetri de anus, la joncțiunea dintre colonul sigmoid și rect. Tot la acest nivel există și o curbură strânsă care mărește suplimentar rezistența împotriva umplerii rectului.

Când o contracție în masă forțează trecerea materiilor fecale în rect, necesitatea defecației apare imediat, manifestându-se contracția reflexă a rectului și relaxarea sfincterelor anale.

Eliminarea continuă a materiilor fecale prin anus este împiedicată de contracția tonică a (1) *sfincterului anal intern*, o îngroșare de câțiva centimetri lungime a musculaturii netede circulare din interiorul anusului și a (2) *sfincterului anal extern*, alcătuit din musculatură striată, aflată sub control voluntar, care înconjoară sfincterul intern și se extinde distal de acesta. Sfincterul extern este controlat de fibrele nervoase ale *nervului rușinos*, care face parte din sistemul nervos somatic și, prin urmare, se află sub *control voluntar* și *conștient* sau cel puțin *subconștient*. În mod subconștient, sfincterul anal extern este menținut de obicei într-o stare de contracție continuă, dacă nu există impulsuri conștiente care să îi inhibe contracția.

Reflexele de defecație. De regulă, defecația este declanșată de *reflexele de defecație*. Unul dintre aceste reflexe este *reflexul intrinsec*, mediat de sistemul nervos enteric local la nivelul peretelui rectal. Atunci când materiile fecale ajung în rect, distensia peretelui rectal va iniția impulsuri aferente care sunt conduse prin *plexul mienteric* și va induce apariția undelor peristaltice în colonul descendent, sigmoid și rect, propulsând materiile fecale spre anus. Pe măsură ce unda peristaltică se apropie de anus, sfincterul anal *intern* se relaxează sub influența impulsurilor inhibitorii ale plexului mienteric. Defecația se produce doar dacă și sfincterul *extern* se relaxează în același timp în mod conștient, voluntar.

În mod normal, când reflexul intrinsec mienteric de defecație funcționează individual, el are o eficiență redusă. Pentru a fi eficient în declanșarea defecației, trebuie să fie întărit de un alt tip de reflex, numit *reflex parasimpatic de defecație*, care implică segmentele sacrale ale măduvei spinării, după cum se poate observa în **Figura 64-6**. Când terminațiile nervoase din rect sunt stimulate, impulsurile se transmit mai întâi la măduva spinării și ulterior în mod reflex înapoi la colonul descendent, sigmoid, rect și anus, prin

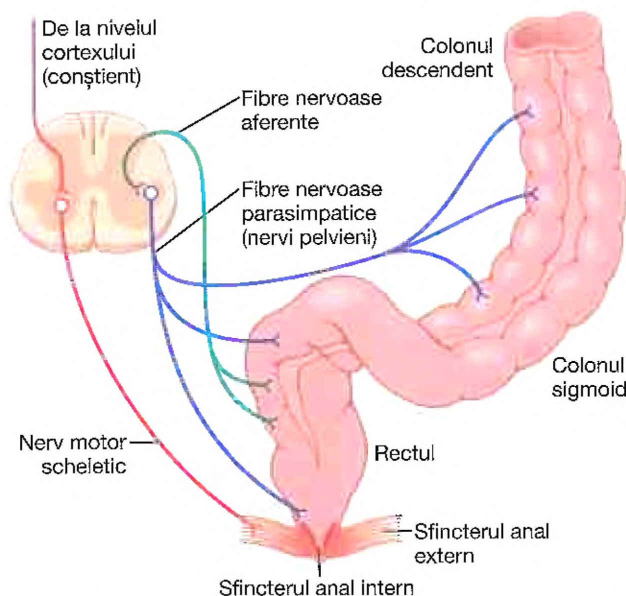


Figura 64-6. Căile aferente şi eferente ale mecanismului parasimpatic de stimulare a reflexului de defecaţie.

fibrele parasimpatice ale *nervilor pelvieni*. Aceste impulsuri parasimpatice intensifică semnificativ undele peristaltice şi relaxează sfincterul anal intern, în acest fel transformând reflexul intrinsec mienteric de defecaţie dintr-unul de eficienţă redusă într-un proces de defacţie puternic, care poate uneori să golească intestinul gros, de la flexura splenică a colonului până la anus.

Impulsurile de defecaţie care ajung în măduva spinării declanşează şi alte efecte, precum inspirul profund, închiderea epiglotei şi contracţia muşchilor peretelui abdominal, cu scopul de a propulsa materiile fecale de-a lungul colonului, dar în acelaşi timp pot produce relaxarea planşeului pelvian, care coboară şi exteriorizează inelul anal, fapt ce conduce la eliminarea materiilor fecale.

Atunci când există condiţii optime pentru defecaţie, reflexele de defecaţie pot fi declanşate intenţionat, printr-un inspir profund care coboară diafragmul şi apoi prin contracţia muşchilor peretelui abdominal care va duce la creşterea presiunii abdominale. În acest fel, conţinutul fecal va fi forţat să se deplaseze în rect, de acolo formându-se noi reflexe. Reflexele iniţiate în acest fel nu sunt aproape niciodată la fel de eficiente precum cele declanşate nervos, motiv pentru care, dacă aceste reflexe declanşate natural sunt inhibate, există riscul de instalare a constipaţiei.

La nou-născuţi şi la unele persoane cu măduva spinării secţionată, reflexele de defecaţie produc eliminarea automată a conţinutului intestinal, chiar în momente nepotrivite în timpul zilei, din cauza lipsei controlului conştient, manifestat prin contracţia şi relaxarea voluntară a sfincterului anal extern.

ALTE REFLEXE VEGETATIVE CARE POT INFLUENŢA ACTIVITATEA INTESTINALĂ

În afară de reflexele duodenocolic, gastrocolic, gastroileal, enterogastric şi cele de defecaţie, care au fost prezentate în acest capitol, mai există şi alte reflexe nervoase importante capabile să influenţeze activitatea generală a intestinului. Acestea sunt reflexul peritoneo-intestinal, reflexul reno-intestinal şi reflexul vezico-intestinal.

Reflexul peritoneo-intestinal rezultă în urma iritaţiei peritoneului şi inhibă puternic nervii excitatori enterici, putând astfel să determine paralizia activităţii intestinale, mai ales la pacienţii cu peritonită. *Reflexele reno-intestinal* şi *vezico-intestinal* inhibă activitatea intestinală ca urmare a iritaţiei prezente la nivelul rinichilor sau, respectiv, la nivelul vezicii urinare.

Bibliografie

Boeckxstaens GE, Zaninotto G, Richter JE: Achalasia. Lancet 383:83, 2014.

Camilleri M: Pharmacological agents currently in clinical trials for disorders in neurogastroenterology. J Clin Invest 123:4111, 2013.

Camilleri M: Physiological underpinnings of irritable bowel syndrome: neurohormonal mechanisms. J Physiol 592:2967, 2014.

Cooke HJ, Wunderlich J, Christofi FL: "The force be with you": ATP in gut mechanosensory transduction. News Physiol Sci 18:43, 2003.

Farré R, Tack J: Food and symptom generation in functional gastrointestinal disorders: physiological aspects. Am J Gastroenterol 108:698, 2013.

Furness JB: The enteric nervous system and neurogastroenterology. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 9:286, 2012.

Huizinga JD, Lammers WJ: Gut peristalsis is governed by a multitude of cooperating mechanisms. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 296:G1, 2009.

Miller L, Clavé P, Farré R, et al: Physiology of the upper segment, body, and lower segment of the esophagus. Ann N Y Acad Sci 1300:261, 2013.

Neunlist M, Schemann M: Nutrient-induced changes in the phenotype and function of the enteric nervous system. J Physiol 592:2959, 2014.

Ouyang A, Regan J, McMahon BP: Physiology of the upper segment, body, and lower segment of the esophagus. Ann N Y Acad Sci 1300:261, 2013.

Reimann F, Tolhurst G, Gribble FM: G-protein-coupled receptors in intestinal chemosensation. Cell Metab 15:421, 2012.

Sanders KM, Ward SM, Koh SD: Interstitial cells: regulators of smooth muscle function. Physiol Rev 94:859, 2014.

Sarna SK: Molecular, functional, and pharmacological targets for the development of gut promotility drugs. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 291:G545, 2006.

Sarna SK: Are interstitial cells of Cajal plurifunction cells in the gut? Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 294:G372, 2008.

Szarka LA, Camilleri M: Methods for measurement of gastric motility. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 296:G461, 2009.

Wu T, Rayner CK, Young RL, Horowitz M: Gut motility and enteroendocrine secretion. Curr Opin Pharmacol 13:928, 2013.



Funcțiile secretorii ale tubului digestiv

Glandele secretorii ale tractului gastrointestinal îndeplinesc două funcții de bază: în primul rând, secreția de *enzime digestive* în majoritatea zonelor tubului digestiv, începând de la cavitatea bucală până la segmentul distal al ileonului; în al doilea rând, glandele mucoase de la nivelul cavității bucale și până la anus secretă *mucus* pentru lubrifierea și protecția tuturor porțiunilor tubului digestiv.

Majoritatea tipurilor de secreții digestive se produce ca răspuns la prezența alimentelor în tractul digestiv, iar cantitatea secretată în fiecare segment al tubului digestiv este exact cantitatea necesară pentru a realiza o digestie adecvată. Mai mult, în anumite porțiuni ale tractului gastrointestinal, chiar și *tipurile de enzime* și alți constituenți ai secrețiilor variază în funcție de alimentele ingerate. Scopul acestui capitol este de a descrie diferitele tipuri de secreții digestive, funcțiile și reglarea producerii acestora.

PRINCIPII GENERALE ALE SECREȚIEI LA NIVELUL TUBULUI DIGESTIV

Tipuri de glande digestive

Există anumite glande care produc diferitele tipuri de secreții la nivelul tractului digestiv. În primul rând, pe suprafața epiteliului din majoritatea porțiunilor tractului digestiv există miliarde de *glande mucoase unicelulare*, numite mai simplu *celule mucoase* sau uneori *celule caliciforme*, deoarece au aspectul unor cupe. Acestea funcționează în principal ca răspuns față de iritația locală a epiteliului, secretând mucus pe suprafața epitelială pentru a lubrifia și a proteja mucoasa de excoriații și de acțiunea digestivă.

În al doilea rând, multe zone de la suprafața tractului gastrointestinal prezintă *depresiuni*, care sunt invaginări ale epiteliului în submucoasă. În intestinul subțire aceste *depresiuni* se numesc *cripte Lieberkühn*, fiind situate profund și conținând celule secretorii specializate. O astfel de celulă este ilustrată în **Figura 65-1**.

În al treilea rând, în stomac și în porțiunea superioară a duodenului există un număr mare de *glande tubulare* situate profund. O astfel de glandă tubulară tipică este prezentată în **Figura 65-4**, sub forma unei glande gastrice (*glandă oxintică*) care secretă acid clorhidric și pepsinogen.

În al patrulea rând, mai există câteva glande complexe care se asociază tubului digestiv - *glandele salivare*, *pancreasul* și *ficatul* – care produc secreții necesare pentru digestie și emulsionarea alimentelor. Structura înalt specializată a ficatului este detaliată în Capitolul 71. Glandele salivare și pancreasul sunt glande acinare compuse, de tipul celei ilustrate în **Figura 65-2**. Aceste glande sunt diferite de toate celelalte glande digestive prin faptul că se află în afara pereților tractului digestiv. Ele conțin milioane de acini tapetați cu celule glandulare secretoare, iar acești acini drenează într-un sistem de ducte care în cele din urmă se golește în tubul digestiv propriu-zis.

MECANISMELE FUNDAMENTALE ALE STIMULĂRII GLANDELOR DIN TUBUL DIGESTIV

Contactul alimentelor cu epiteliul digestiv stimulează secreția – rolul stimulilor nervoși enterici

Prezența alimentelor într-o anumită porțiune a tractului gastrointestinal stimulează glandele de la acel nivel și din zonele învecinate, inducând secreția de sucuri gastrice în cantitate moderată sau mare. Acest proces local, cu precădere secreția de mucus de către celulele mucoase, este rezultatul parțial al stimulării suprafeței celulelor glandulare prin contact direct cu alimentele.

În plus, și stimularea locală a epiteliului mucoasei gastrice activează *sistemul nervos enteric* din peretele digestiv. Tipurile de stimuli care activează acest sistem sunt: (1) stimulii tactili, (2) iritația chimică și (3) distensia peretelui gastric. Reflexele nervoase rezultate stimulează atât celulele mucoase ale epiteliului digestiv, cât și glandele din profunzimea peretelui digestiv, determinându-le să își amplifice secreția.

Stimularea secreției pe calea nervoasă vegetativă

Stimularea parasimpatică determină creșterea ratei de secreție a glandelor din tubul digestiv. Stimularea nervilor parasimpatici ai tubului digestiv produce în mod invariabil o creștere a ratelor de secreție a glandelor digestive. Această rată crescută de secreție se produce în special în cazul glandelor din porțiunea superioară a tractului (inervată

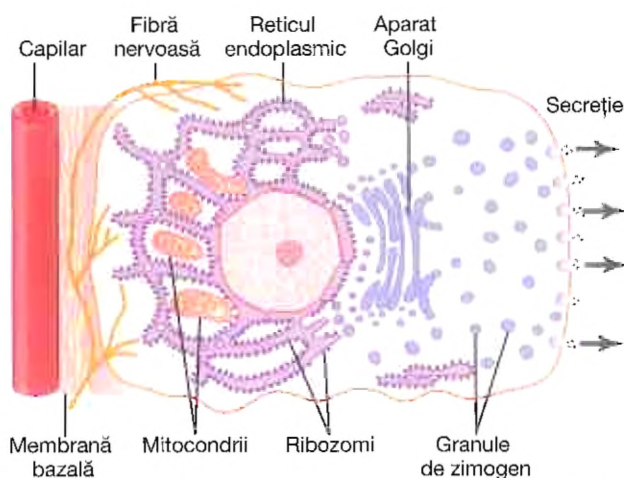


Figura 65-1. Funcția tipică a unei celule glandulare de formare și secreție a enzimelor și a altor produși de secreție.

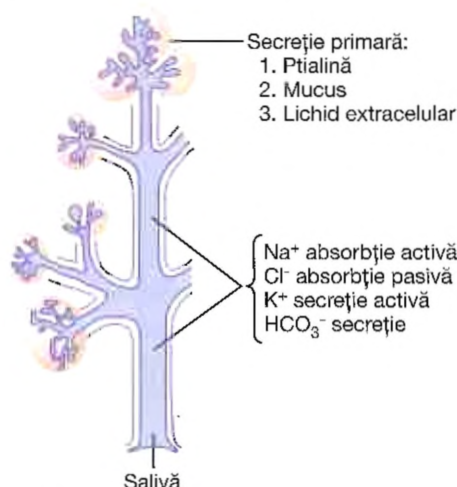


Figura 65-2. Formarea și secreția salivei de către o glandă salivară submandibulară.

de nervii parasimpatici glosofaringian și vag), cu precădere glandele salivare, glandele esofagiene, glandele gastrice, pancreasul și glandele Brunner din duoden. Același lucru se întâmplă și în cazul glandelor din porțiunea distală a intestinului gros, inervate de nervii parasimpatici pelvieni. Secreția în restul intestinului subțire și în primele două treimi ale intestinului gros se produce în principal ca răspuns la stimulii nervoși și hormonali locali care apar în fiecare segment digestiv.

Stimularea simpatică are un efect dual asupra ratei de secreție a glandelor digestive. Stimularea nervilor simpatici care inervează tractul gastrointestinal produce o creștere ușoară până la moderată a secreției unor glande locale. Totuși, stimularea simpatică provoacă și constricția vaselor sangvine care vascularizează glandele. Prin urmare, stimularea simpatică poate avea un efect dual: (1) stimularea simpatică produce de obicei o creștere ușoară a secreției și (2) dacă prin stimulare parasimpatică sau hormonală secreția glandelor este deja crescută semnificativ, adăugarea stimulării simpatice reduce de regulă secreția, uneori la fel de marcat, ca urmare a vasoconstricției și a reducerii fluxului sangvin.

Reglarea hormonală a secreției glandelor. În stomac și în intestin acționează diferiți *hormoni gastrointestinali* care ajută la reglarea volumului și a tipului de secreție. Acești hormoni sunt eliberați de mucoasa gastrointestinală ca răspuns la prezența alimentelor în lumenul intestinului. Hormonii sunt apoi reabsorbiți în sânge și transportați către glande, stimulându-le secreția. Acest tip de stimulare este deosebit de importantă pentru creșterea producției de suc gastric și suc pancreatic, atunci când alimentele au pătruns în stomac și în duoden.

Ca structură chimică, hormonii gastrointestinali sunt polipeptide sau derivați polipeptidici și vor fi discutați în detaliu mai departe.

MECANISMUL FUNDAMENTAL AL SECREȚIEI CELULELOR GLANDULARE

Secreția substanțelor organice. În pofida faptului că unele dintre mecanismele de funcționare a celulelor glandulare rămân necunoscute, dovezile din experimente indică următoarele principii ale mecanismului secreției, ilustrate în **Figura 65-1**.

1. Nutrienții necesari pentru formarea secreției trebuie mai întâi să difuzeze sau să fie transportați activ prin sângele capilarelor în interiorul celulei glandulare, la polul ei bazal.
2. Multe *mitocondrii* de la baza celulei glandulare folosesc energie oxidativă pentru a forma adenozin trifosfat (ATP).
3. Energia din moleculele de ATP, împreună cu nutrienții care acționează ca substrat, este ulterior folosită pentru a sintetiza compuși organici de secreție. Această sinteză se desfășoară aproape în întregime în *reticulul endoplasmic* și în *aparatul Golgi* din celula glandulară. *Ribozomii* atașați la reticul sunt responsabili în principal de sinteza proteinelor care vor fi secretate.
4. Produșii de secreție sunt transportați prin tubulii reticulului endoplasmic și ajung în veziculele aparatului Golgi în aproximativ 20 de minute.
5. În aparatul Golgi, produșii de secreție suferă modificări, fiind prelucrați, concentrați și eliminați în citoplasmă sub formă de *vezicule secretorii* care sunt depozitate la polul apical al celulelor secretorii.
6. Aceste vezicule sunt stocate până când impulsurile nervoase sau reglarea hormonală induc expulzia din celule a conținutului vezicular la suprafața celulară. Mecanismul probabil este următorul: hormonul se leagă de receptorul său și, printr-una dintre multiplele căi de semnalizare intracelulară, *duce la creșterea permeabilității membranei celulare pentru ionii de calciu.* Calciul pătrunde în celulă și provoacă fuziunea

veziculelor cu membrana apicală a celulei. Apoi membrana apicală a celulei se rupe, iar veziculele sunt eliminate la exterior. Procesul se numește *exocitoză*.

Secreția apei și a electroliților. Un al doilea mecanism necesar pentru secreția glandulară este secreția unei cantități suficiente de apă și de electroliți în proporție adecvată cu aceea a produșilor secretați. Secreția glandelor salivare, explicată mai departe în detaliu, constituie un exemplu al modului în care stimularea nervoasă provocă circulația masivă a apei și a sărurilor prin celulele glandulare, eliminând concomitent produșii de secreție prin marginea secretorie a celulelor. Se consideră, de asemenea, că și hormonii acționează asupra membranei unor celule glandulare, având asupra secreției efecte similare cu cele ale stimulării nervoase.

Tabelul 65-1 Secreția zilnică a sucurilor digestive

Tipul secreției	Volumul zilnic (ml)	pH
Salivă	1000	6,0-7,0
Secreție gastrică	1500	1,0-3,5
Secreție pancreatică	1000	8,0-8,3
Bilă	1000	7,8
Secreția intestinului subțire	1800	7,5-8,0
Secreția glandelor Brunner	200	8,0-8,9
Secreția intestinului gros	200	7,5-8,0
Total	6700	

Proprietățile de lubrifiere și de protecție ale mucusului și importanța mucusului la nivelul tubului digestiv

Mucusul este o secreție vâscoasă, compusă în principal din apă, electroliți și un amestec de glicoproteine formate din polizaharide cu moleculă mare legate de proteine în cantități mai mici. Mucusul diferă structural de la un segment gastrointestinal la altul, dar în fiecare regiune are aceleași proprietăți importante care îi conferă rolul de lubrifiere și protecție a peretelui digestiv. *În primul rând*, mucusul prezintă proprietăți de aderență care îi permit să adere strâns la alimente sau la orice fel de particule și să se întindă într-o peliculă fină pentru a acoperi suprafețele. *În al doilea rând*, este produs într-o cantitate suficient de mare pentru a căptuși peretele digestiv și pentru a împiedica contactul direct al particulelor din alimente cu mucoasa. *În al treilea rând*, mucusul are o rezistență redusă la alunecare, astfel încât particulele pot aluneca cu ușurință de-a lungul epiteliului digestiv. *În al patrulea rând*, mucusul determină aderența particulelor fecale între ele pentru a forma materiile fecale, care sunt eliminate prin contracțiile intestinale. *În al cincilea rând*, mucusul este extrem de rezistent față de acțiunea digestivă a enzimelor gastrointestinale. Și *în al șaselea rând*, glicoproteinele din mucus au caracter amfoter, ceea ce înseamnă că pot tampona acizi și baze în cantități reduse. De asemenea, mucusul conține cantități moderate de bicarbonat, care neutralizează acizii.

Așadar, mucusul are capacitatea de a facilita alunecarea alimentelor de-a lungul tubului digestiv și de a preveni excoriațiile sau leziunile chimice ale epiteliului digestiv. Proprietățile lubrifiante ale mucusului devin evidente atunci când glandele salivare nu mai secretă salivă în mod normal, iar înghițirea alimentelor solide devine dificilă, chiar dacă se încearcă deglutiția cu o cantitate mare de apă.

SECREȚIA SALIVEI

Saliva este formată dintr-o secreție seroasă și dintr-o secreție mucoasă. Principalele glande salivare sunt *glandele parotide, submandibulare* și *sublinguale*. În plus, există multe glande bucale foarte mici. Secreția zilnică de salivă variază în mod normal între 800 și 1500 de mililitri, cu o valoare medie de 1000 de mililitri, după cum reiese din **Tabelul 65-1**.

În secreția salivară se află două tipuri principale de proteine: (1) o *secreție seroasă* care conține *ptialină* (o *alfa-amilază*), enzimă necesară digestiei amidonului, și (2) o *secreție mucoasă*, care conține *mucină* pentru lubrifierea și protecția suprafețelor.

Glandele parotide elimină preponderent secreție seroasă, în timp ce glandele submandibulare și sublinguale produc atât secreție seroasă, cât și secreție mucoasă. Glandele bucale secretă doar mucus. Saliva are pH-ul cuprins între 6 și 7, interval optim pentru acțiunea digestivă a ptialinei.

Secreția ionilor în salivă. Saliva conține cantități mari de ioni de potasiu și de bicarbonat. În schimb, atât concentrațiile ionilor de sodiu, cât și ale ionilor de clor sunt de câteva ori mai reduse în salivă decât în plasmă. Modul aparte de realizare a acestor concentrații ionice în salivă poate fi înțeles din prezentarea următoare a mecanismului de secreție a salivei.

Figura 65-2 ilustrează secreția unei glande submandibulare, o glandă compusă tipică formată din *acini* și din *ducte salivare*. Secreția salivară este un proces desfășurat în două etape: prima etapă presupune implicarea acinilor, iar a doua ductele salivare. Acinii produc o *secreție primară* care conține ptialină și/sau mucină într-o soluție ionică de concentrație nu foarte diferită de cea obișnuită a lichidelor extracelulare. Pe măsură ce secreția primară străbate ductele, au loc două mecanisme principale de transport activ care modifică semnificativ compoziția ionică a lichidului salivar.

În primul rând, *ionii de sodiu* sunt reabsorbiți activ din toate ductele salivare și *ionii de potasiu* sunt secretați activ, la schimb cu ionii de sodiu. În acest fel, concentrația ionilor de sodiu în salivă scade semnificativ, pe când cea a ionilor de potasiu crește. Cu toate acestea, reabsorbția sodiului se face în exces față de secreția potasiului, ceea ce generează o electronegativitate de aproximativ -70 milivolți în ductele salivare. La rândul ei, electronegativitatea va determina reabsorbția pasivă a ionilor de clor. În consecință, concentrația

ionilor de clor în lichidul salivar va scădea foarte mult, egalând scăderea concentrației ductale a ionilor de sodiu.

În al doilea rînd, *ionii de bicarbonat* sunt secretați de epiteliul ductal în lumenul ductului. Această secreție se produce parțial din cauza schimbului pasiv al bicarbonatului cu ionii de clor, dar poate fi și consecința unui proces de secreție activă.

Rezultatul net al acestor procese de transport este acela că, *în condiții de repaus*, concentrațiile salivare ale ionilor de sodiu și de clor ajung fiecare la aproximativ 15 mEq/L, ceea ce înseamnă între a șaptea și a zecea parte din concentrațiile lor plasmatice. În schimb, concentrația ionilor de potasiu ajunge la aproximativ 30 mEq/L, de șapte ori mai mare decât în plasmă, iar concentrația ionilor de bicarbonat este între 50 și 70 mEq/L, aproximativ de două sau de trei ori mai mare decât în plasmă.

În timpul salivației maximal posibile, concentrațiile salivare ale ionilor se modifică semnificativ, fiindcă rata de formare a secreției primare de către acini poate crește de 20 de ori. Apoi, această secreție acinară străbate ductele atât de rapid, încât modificarea secreției la nivel ductal este redusă considerabil. În consecință, când saliva este secretată în cantitate mare, concentrațiile de sodiu și de clor cresc doar la jumătate sau doar la două treimi din concentrațiile lor plasmatice, iar concentrația de potasiu crește doar de patru ori față de valoarea sa din plasmă.

Rolul salivei în igiena orală. În starea de veghe obișnuită, în fiecare minut se secretă aproximativ 0,5 mililitri de salivă, aproape în întregime de tip mucos. În schimb, în timpul somnului secreția este foarte mică. Această secreție are un rol extrem de important în menținerea sănătății țesuturilor de la nivelul cavității bucale. Cavitatea orală conține foarte multe bacterii patogene care pot distruge relativ ușor țesuturile și pot provoca apariția cariilor dentare. Saliva ajută în mai multe feluri la prevenirea acestor procese distructive.

1. Fluxul de salivă ajută la îndepărtarea bacteriilor patogene, precum și a particulelor alimentare care le asigură suportul metabolic.
2. Saliva conține diferiți factori care contribuie la distrugerea bacteriilor. Unii dintre aceștia sunt *ionii tiocianat* și câteva *enzime proteolitice* – cea mai importantă fiind *lizozimul* – care (a) atacă bacteriile, (b) favorizează pătrunderea ionilor tiocianat în interiorul bacteriilor, unde ionii au acțiune bactericidă, și (3) digeră particulele alimentare, ajutând suplimentar la îndepărtarea suportului metabolic pentru bacterii.
3. În salivă există deseori cantități importante de anticorpi care pot distruge bacteriile orale, inclusiv pe acelea care generează apariția carilor dentare. În lipsa salivației, țesuturile cavității bucale se ulcerează și se pot infecta, iar cariile dentare pot apărea în număr foarte mare.

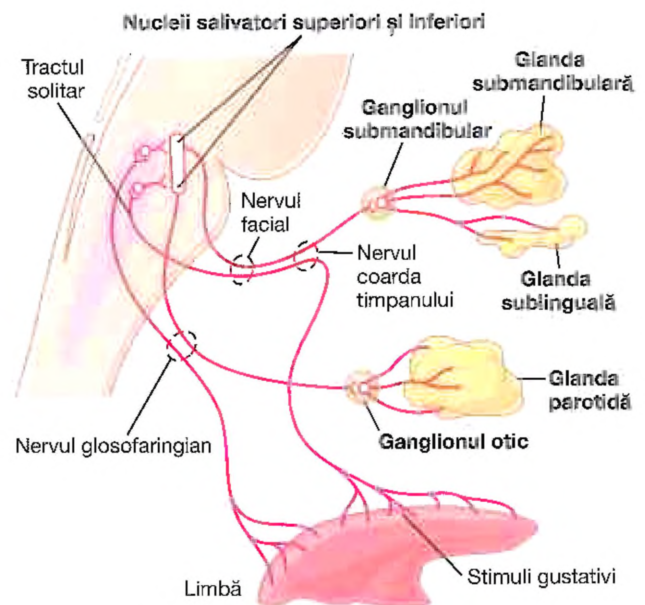


Figura 65-3. Reglarea nervoasă parasimpatică a secreției salivare.

REGLAREA NERVOASĂ A SECREȚIEI SALIVARE

Figura 65-3 prezintă căile nervoase parasimpatice de reglare a salivației, observându-se că glandele salivare sunt controlate în principal de *impulsurile nervoase parasimpatice* generate de *nucleii salivari superior și inferior* ai trunchiului cerebral.

Nucleii salivari sunt situați la nivelul joncțiunii dintre bulbul rahidian și punte, fiind stimulați atât de stimuli gustativi cât și de stimuli tactili proveniți de la nivelul limbii și al altor regiuni din cavitatea bucală și din faringe. Mulți stimuli gustativi, cu precădere gustul acru provocat de acizi, determină formarea unei secreții salivare abundente, de 8 până la 20 de ori mai mari decât valoarea bazală a ratei de secreție. De asemenea, anumiți stimuli tactili precum prezența unor obiecte netede în cavitatea bucală, de exemplu o pietricică, induc o salivație marcată, pe când obiectele rugoase produc o salivație mai redusă sau chiar pot o inhiba.

Salivația poate fi stimulată sau inhibată și de impulsuri nervoase ajunse în nucleii salivari de la centrii superiori ai sistemului nervos central. De pildă, când o persoană miroase sau mănâncă ceea ce îi place, salivația este mai abundentă decât atunci când alimentele îi displac. *Aria apetitului* din creier, responsabilă în parte de reglarea acestor fenomene, se află în apropierea centrilor parasimpatici ai hipotalamusului anterior. Ea funcționează în mare măsură ca răspuns la impulsurile provenite din aria gustativă și aria olfactivă din cortexul cerebral sau din amigdală.

Salivația poate apărea și ca răspuns la reflexele care se formează la nivelul stomacului sau al intestinului subțire superior, mai ales atunci când sunt ingerate alimente iritante sau când este resimțită senzația de greață din cauza unei afecțiuni gastrointestinale. Când este înghițită, saliva ajută la

îndepărtarea factorului iritant de la nivelul tractului gastrointestinal prin diluarea sau neutralizarea substanțelor iritante.

În același timp, *stimularea simpatică* poate crește salivația, dar într-o măsură mult mai mică decât o face stimularea parasimpatică. Nervii simpatici își au originea în ganglionii cervicali superiori și au traiect paralel cu vasele sangvine până la glandele salivare.

Un factor secundar care poate influența și el secreția salivară este *fluxul sangvin al glandelor salivare,* deoarece secreția salivară are nevoie de nutrienți adecvați proveniți din sânge. Aceleași impulsuri nervoase parasimpatice care induc salivație abundentă produc și dilatarea moderată a vaselor sangvine. Mai mult, salivația în sine dilată în mod direct vasele de sânge, asigurând astfel necesitățile nutritive ale celulelor secretoare printr-o vascularizație crescută a glandelor salivare. O parte din această vasodilatație adițională este determinată de *kalikreină*, o enzimă secretată de celulele salivare activate și care are acțiune enzimatică asupra unei proteine sangvine de tip alfa2-globulină, pe care o scindează pentru a forma *bradikinina*, un vasodilatator puternic.

Secreția esofagiană

Secrețiile esofagului sunt în întregime de tip mucos și asigură în principal lubrifierea cu scopul facilitării deglutiției. Corpul esofagului este tapetat cu numeroase *glande mucoase simple*. În porțiunea gastrică și în mai mică măsură în partea superioară a esofagului există de asemenea multe *glande mucoase compuse*. Pe de o parte, mucusul secretat de glandele compuse din esofagul superior previne eroziunea mucoasei de către alimentele abia ingerate. Pe de altă parte, glandele compuse din apropierea joncțiunii esofago-gastrice protejează peretele esofagian împotriva acțiunii digestive a sucului gastric acid, care refluează deseori din stomac în esofagul inferior. În pofida acestei protecții, este posibilă uneori apariția unui ulcer peptic la nivelul extremității gastrice a esofagului.

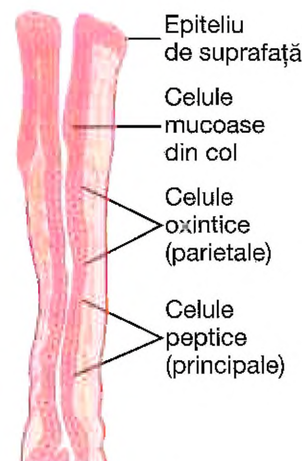


Figura 65-4. Glandă oxintică din corpul gastric.

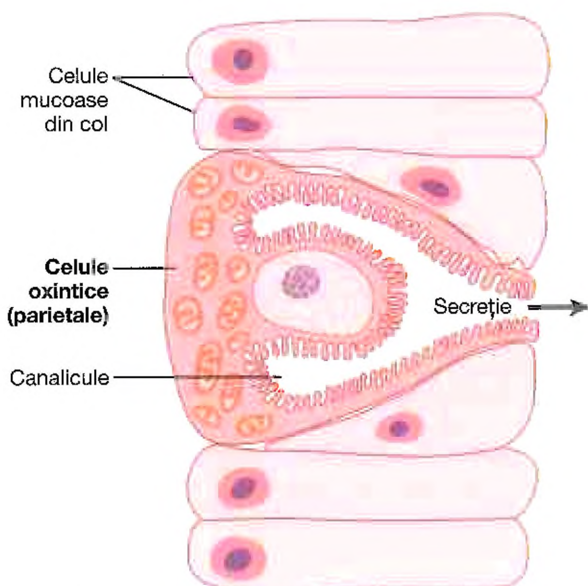


Figura 65-5. Prezentare schematică a canaliculelor dintr-o celulă oxintică (parietală).

SECREȚIA GASTRICĂ

CARACTERISTICILE SECREȚIEI GASTRICE

Pe lângă celulele secretoare de mucus care se află răspândite în toată suprafața stomacului, mucoasa gastrică are două tipuri importante de glande tubulare: *glandele oxintice* (numite și *glande gastrice*), și *glandele pilorice*. Glandele oxintice, care secretă acid, eliberează *acid clorhidric, pepsinogen, factor intrinsec* și *mucus*. Glandele pilorice secretă în principal *mucus* pentru a proteja mucoasa din regiunea pilorică de acțiunea acidului gastric. De asemenea, acestea secretă și hormonul numit *gastrină*.

Glandele oxintice sunt localizate pe suprafețele interne ale corpului și ale fundului gastric, ceea ce reprezintă aproximativ 80% din stomac. Glandele pilorice sunt situate în porțiunea antrală a stomacului, adică restul de 20% din regiunea distală.

Secreția glandelor oxintice (gastrice)

O glandă oxintică tipică este ilustrată în **Figura 65-4**. Este alcătuită din trei tipuri de celule: (1) *celule mucoase de la nivelul colului*, care secretă preponderent mucus; (2) *celule peptice* (sau *principale*), care secretă cantități mari de pepsinogen; (3) *celule parietale* (sau *oxintice*), care secretă acid clorhidric și factor intrinsec. După cum se va vedea în cele ce urmează, secreția acidului clorhidric la nivelul celulelor parietale presupune acțiunea unor mecanisme speciale.

Mecanismul fundamental al secreției de acid clorhidric. Atunci când sunt stimulate, celulele parietale secretă o soluție acidă care conține aproximativ 160 mmol/L de acid clorhidric, ceea ce reprezintă o concentrație molară izotonă asemănătoare fluidelor organismului. Soluția are un pH de 0,8, valoare care indică o aciditate extraordinar de

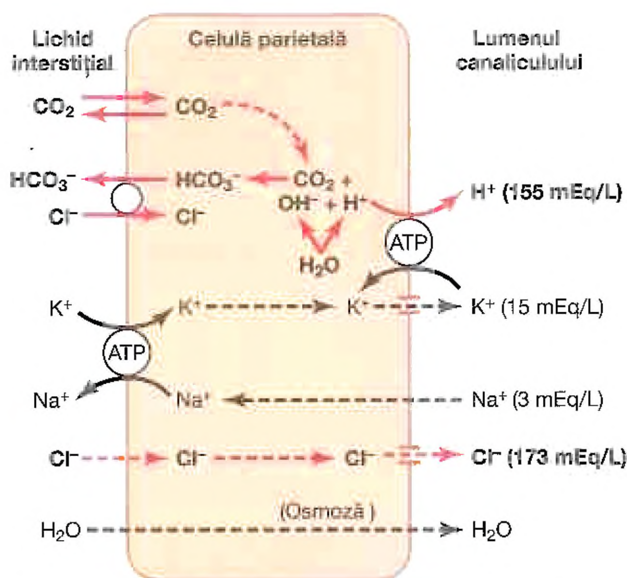


Figura 65-6. Mecanismul probabil al secreției de acid clorhidric. Zonele care conțin "ATP" indică pompele active, iar liniile punctate indică sensul de difuziune liberă și de osmoză.

mare. La acest pH, concentrația ionilor de hidrogen este de 3 milioane de ori mai mare decât în sângele arterial. Pentru a realiza o asemenea concentrație de ioni de hidrogen este nevoie de o energie de peste 1500 de calorii pentru fiecare litru de suc gastric. În același timp cu secreția ionilor de hidrogen, ionii de bicarbonat difuzează în sânge, astfel încât sângele venos de la nivel gastric are un pH mai mare decât sângele arterial atunci când stomacul secretă acid.

Figura 65-5 prezintă schematic structura funcțională a celulei parietale (*oxintice*), arătând că aceasta conține *canalicule* intracelulare mari care se ramifică. Acidul clorhidric se formează la nivelul proeminențelor vilozitare din interiorul canaliculelor și este transportat mai departe prin canalicule către polul secretor al celulei.

Principalul mecanism prin care se secretă acidul clorhidric la nivelul celulelor parietale are la bază *pompa de hidrogen-potasiu (H^+-K^+ adenozin trifosfatază* sau *ATP-ază).* Acest mecanism chimic este schematizat în **Figura 65-6** și cuprinde mai multe etape:

1. Apa din citoplasma celulei parietale disociază în ioni de hidrogen (H^+) și ioni hidroxil (OH^-). Ionii de hidrogen (H^+) sunt secretați apoi activ în canalicul la schimb cu ionii de potasiu (K^+), proces catalizat de H^+-K^+ ATP-ază. Ionii de potasiu (K^+) transportați intracelular prin pompa Na^+-K^+ ATP-ază de pe fața bazo-laterală (extracelulară) a membranei celulare tind să difuzeze în lumen, dar sunt recaptați în citoplasma celulară de către H^+-K^+ ATP-ază. Pompa bazo-laterală sodiu-potasiu (Na^+-K^+) ATP-aza creează o concentrație intracelulară scăzută de sodiu, ceea ce duce la reabsorbția sodiului din lumenul canalicular. Astfel, majoritatea ionilor de sodiu și de potasiu care au difuzat în canalicul sunt reabsorbiți în citoplasma celulară, iar ionii de hidrogen revin în canalicul.
2. Transportul activ al ionilor de hidrogen (H^+) în afara celulei este realizat de către H^+-K^+ ATP-ază, ceea ce determină acumularea ionilor hidroxil (OH^-) și formarea ionilor de bicarbonat (HCO_3^-) din dioxid de carbon (CO_2) sub acțiunea *anhidrazei carbonice.* Dioxidul de carbon s-a format fie în timpul metabolismului celular, fie a pătruns intracelular din sânge. Ionii de bicarbonat (HCO_3^-) sunt transportați de-a lungul membranei bazo-laterale în lichidul extracelular la schimb cu ionii de clor (Cl^-), care pătrund în celulă și sunt apoi secretați în canalicul prin canale de clor, fapt care realizează o soluție de acid clorhidric foarte concentrată în canalicul. Ulterior, acidul clorhidric este secretat la exterior prin capătul deschis al canaliculului în lumenul glandei.
3. Apa difuzează osmotic în canalicul din cauza concentrației mari de ioni secretați la nivel canalicular. Astfel, secreția finală a canaliculului conține apă, acid clorhidric în concentrație de aproximativ 150-160 mEq/L, clorură de potasiu în concentrație de 15 mEq/L și o cantitate redusă de clorură de sodiu.

Pentru a realiza o concentrație de ioni de hidrogen atât de mare ca în sucul gastric este necesară o reabsorbție în cantitate mică la nivelul mucoasei a acidului secretat. Mare parte din capacitatea stomacului de a preveni reabsorbția acidului se datorează *barierei gastrice* formată din mucus alcalin și din joncțiuni celulare strânse între celulele epiteliale, după cum se va vedea mai departe. Dacă bariera este lezată prin consumul în exces de substanțe toxice, precum aspirina sau alcoolul, acidul secretat difuzează în grosimea mucoasei ca urmare a unui gradient electrochimic și afectează mucoasa gastrică.

Principalii factori care stimulează secreția gastrică: acetilcolina, gastrina și histamina. Acetilcolina, eliberată prin stimulare parasimpatică, induce secreția pepsinogenului de către celulele peptice, a acidului clorhidric de către celulele parietale și a mucusului de către celulele mucoase. În schimb, atât gastrina cât și histamina stimulează secreția acidului clorhidric de către celulele parietale, dar au o influență foarte mică asupra celorlalte celule.

Secreția și activarea pepsinogenului. Celulele peptice și cele mucoase ale glandelor gastrice produc câteva tipuri de pepsinogen ușor diferite unele față de altele, dar care îndeplinesc în principiu aceeași funcție.

În faza inițială a secreției pepsinogenului, acesta nu are nicio acțiune digestivă. Dar imediat după ce interacționează cu acidul clorhidric se transformă în forma sa activă, numită *pepsină.* În cadrul acestui proces, molecula de pepsinogen cu o greutate moleculară de 42 kDa este disociată pentru a forma molecula de pepsină care are greutate moleculară de 35 kDa.

Pepsina are rol de enzimă proteolitică în mediu foarte acid, necesitând un pH optim de 1,8-3,5, dar la pH mai mare de 5 își pierde considerabil acțiunea proteolitică și devine complet inactivă în scurt timp. Acidul clorhidric este la fel

de necesar ca și pepsina în digestia gastrică a proteinelor, aspect detaliat în Capitolul 66.

Secreția factorului intrinsec de către celulele parietale. Glicoproteina numită *factor intrinsec*, esențială pentru absorbția vitaminei B_{12} la nivelul ileonului, este secretată de celulele parietale împreună cu acidul clorhidric. Când sunt distruse celulele parietale gastrice secretoare de acid, de exemplu în gastrita cronică, se dezvoltă nu doar *aclorhidrie* (absența secreției gastrice acide) ci și *anemie pernicioasă*, din cauza insuficienței de maturare a hematiilor în absența stimulării măduvei osoase de către vitamina B_{12}. Aceste procese sunt descrise în detaliu în Capitolul 33.

GLANDELE PILORICE – SECREȚIA DE MUCUS ȘI GASTRINĂ

Glandele pilorice sunt asemănătoare ca structură cu glandele oxintice, dar conțin mai puține celule peptice și aproape nicio celulă parietală. În schimb, conțin predominant celule mucoase identice cu cele de la nivelul colului glandelor oxintice. Aceste celule secretă o cantitate redusă de pepsinogen, după cum s-a menționat anterior, și o cantitate deosebit de mare de mucus diluat care contribuie la lubrifierea tranzitului digestiv, precum și la protejarea peretelui gastric față de acțiunea litică a enzimelor de la acest nivel. De asemenea, glandele pilorice secretă și *gastrină*, hormon care are un rol cheie în controlul secreției gastrice, după cum se va vedea în cele ce urmează.

CELULELE MUCOASE SUPERFICIALE

Întreaga suprafață a mucoasei gastrice cuprinsă între glande are un strat continuu de celule mucoase aparte, numite simplu "celule mucoase superficiale". Acestea secretă cantități mari de *mucus vâscos* care tapetează mucoasa gastrică cu un strat de mucus de consistență gelatinoasă, de grosime mai mare de 1 milimetru, asigurând o barieră protectoare importantă a peretelui gastric și contribuind la lubrifierea bolului alimentar.

O altă caracteristică a acestui tip de mucus este *alcalinitatea*. Din acest motiv, peretele gastric *normal* subiacent nu este expus în mod direct secreției gastrice foarte acide și proteolitice. Chiar și un contact redus cu alimentele sau orice iritație a mucoasei stimulează direct celulele mucoase superficiale, care secretă cantități suplimentare de mucus dens, alcalin și vâscos.

STIMULAREA SECREȚIEI GASTRICE ACIDE

Celulele parietale ale glandelor oxintice sunt singurele celule care secretă acid clorhidric. După cum s-a relatat anterior în acest capitol, aciditatea lichidului secretat de către celulele parietale ale glandelor oxintice poate fi foarte mare, cu un pH atingând valoarea de 0,8. Totuși, această secreție acidă este controlată permanent și concomitent de către impulsuri endocrine și nervoase. Mai mult decât atât, funcția celulelor parietale se corelează strâns cu aceea a *celulelor enterocromaffin-like* (celule ECL), a căror funcție principală este secreția de *histamină*.

Celulele ECL sunt situate în recesurile profunde ale glandelor oxintice și, prin urmare, eliberează histamina în contact direct cu celulele parietale ale acestor glande. Ratele de sinteză și de secreție ale acidului clorhidric de către celulele parietale sunt legate în mod direct de cantitatea de histamină secretată de celulele ECL. La rândul lor, celulele ECL sunt stimulate să secrete histamină de către hormonul *gastrină*, care este sintetizat aproape în totalitate în porțiunea antrală a mucoasei stomacului, ca răspuns la produșii de digestie a proteinelor din alimente. Celulele ECL pot fi de asemenea stimulate de hormonii secretați de sistemul nervos enteric al peretelui gastric. Vom explica mai întâi mecanismul de control al celulelor ECL și controlul pe care acestea îl exercită asupra secreției de acid clorhidric din celulele parietale.

Stimularea secreției acide de către gastrină. Gastrina este un hormon secretat de *celulele gastrinice* numite și *celule G*. Aceste celule se găsesc la nivelul *glandelor pilorice* din porțiunea distală a stomacului. Gastrina este un polipeptid de dimensiuni mari, secretat sub două forme: o moleculă mare cu 34 de aminoacizi, numită G-34, și o moleculă mică cu 17 aminoacizi, numită G-17. Cu toate că ambele forme sunt foarte importante, gastrina cu greutate moleculară mică se secretă în cantitate mai mare.

Atunci când alimente cu conținut proteic (în special produse din carne) ajung în porțiunea antrală a stomacului, unele proteine din aceste alimente au un efect de stimulare asupra *celulelor gastrinice de la nivelul glandelor pilorice*, producând eliberarea gastrinei în sânge și transportul acesteia la celulele ECL din stomac. Amestecarea viguroasă a sucurilor gastrice transportă rapid gastrina la nivelul celulelor ECl din corpul gastric, provocând eliberarea *histaminei direct în profunzimea glandelor oxintice*. Histamina acționează apoi rapid și stimulează secreția gastrică de acid clorhidric.

REGLAREA SECREȚIEI DE PEPSINOGEN

Stimularea secreției de *pepsinogen* de către celulele peptice de la nivelul glandelor oxintice se produce în special prin două tipuri de impulsuri: (1) prin *acetilcolina* eliberată din terminațiile nervilor vagi sau din *plexul nervos enteric* al peretelui gastric și (2) prin prezența acidului gastric în stomac. Probabil că acidul nu stimulează direct celulele peptice, ci mai degrabă declanșează răspunsuri reflexe enterice adiționale, care se adaugă la impulsurile nervoase inițiale către celulele peptice și le întăresc. Prin urmare, rata de secreție a *pepsinogenului*, precursorul enzimei *pepsină* responsabilă de scindarea proteinelor, este influențată semnificativ de cantitatea de acid gastric. La persoanele care au pierdut capacitatea de secreție a acidului gastric în cantități normale, secreția pepsinogenului este de asemenea scăzută, chiar dacă celulele peptice ar putea părea normale din alte puncte de vedere.

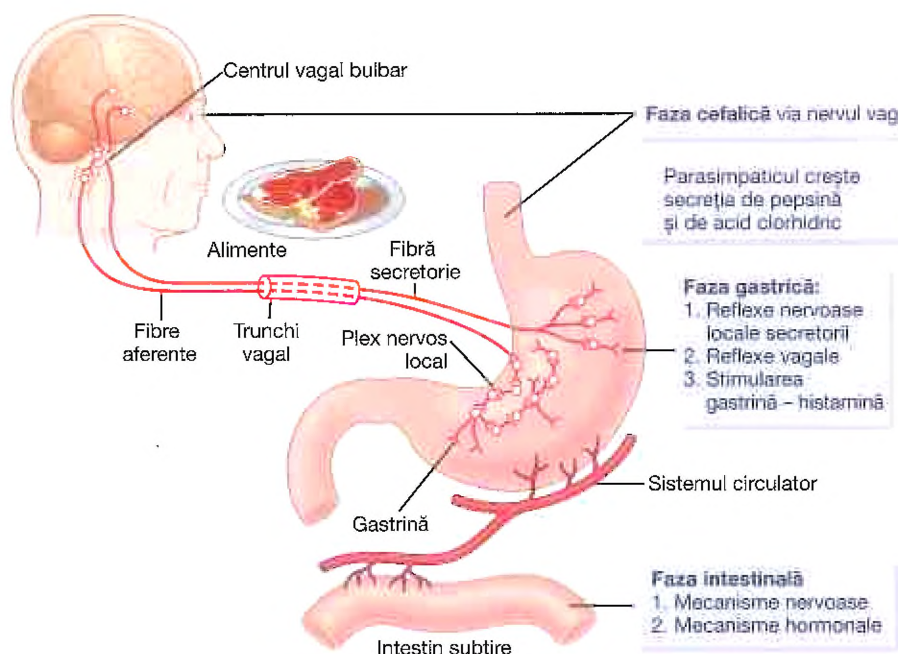


Figura 65-7. Fazele secreției gastrice și reglarea acestora.

FAZELE SECREȚIEI GASTRICE

Secreția gastrică are loc în trei etape, după cum se ilustrează și în **Figura 65-7**: *faza cefalică*, *faza gastrică* și *faza intestinală*.

Faza cefalică. Faza cefalică a secreției gastrice începe înainte ca alimentele să pătrundă în stomac, mai ales atunci când alimentele sunt mestecate. Ea este inițiată de vederea, mirosul, gândul la sau gustul alimentelor, iar cu cât apetitul este mai mare, cu atât stimularea este mai intensă. Impulsurile neurogene, responsabile de inițierea fazei cefalice a secreției gastrice, au originea în cortexul cerebral și în centrii foamei din amigdală și din hipotalamus. Aceste impulsuri sunt transmise prin nucleii dorsali motori ai nervilor vagi și ajung să stimuleze stomacul pe calea vagală. Această fază a secreției este responsabilă în procent de 30% de stimularea secreției gastrice asociată ingestiei alimentelor în decursul unei mese.

Faza gastrică. Odată ce alimentele au pătruns în stomac, ele vor stimula (1) reflexele vagovagale de la stomac la creier și înapoi la stomac, (2) reflexele enterice locale și (3) mecanismul de acțiune a gastrinei. Toate acestea au rolul de a întreține secreția gastrică pe o perioadă de câteva ore, atât timp cât alimentele rămân în stomac. Faza gastrică a secreției este responsabilă de producerea a aproximativ 60% din secreția gastrică totală asociată ingestiei unei mese și, prin urmare, asigură cea mai mare parte a secreției gastrice zilnice, în jur de 1500 de mililitri.

Faza intestinală. Prezența alimentelor în porțiunea superioară a intestinului subțire, mai ales în duoden, va continua să stimuleze secreția unei cantități reduse de suc gastric, probabil în parte datorită unor cantități mici de gastrină eliberate din mucoasa duodenală. Secreția din faza aceasta reprezintă aproximativ 10% din secreția acidă totală în decursul unei mese.

Inhibarea secreției gastrice de către alți factori intestinali

Deși chimul gastric stimulează ușor secreția gastrică la începutul fazei intestinale, în mod paradoxal el inhibă uneori secreția gastrică. Această inhibiție are la bază cel puțin două mecanisme.

1. Prezența alimentelor în intestinul subțire declanșează un *reflex enterogastric invers*, transmis prin sistemul nervos mienteric, prin nervii vagi și prin nervii extrinseci simpatici, care inhibă secreția gastrică. Acest reflex poate fi produs prin (a) distensia intestinului subțire, (b) prezența acidului în porțiunea superioară a intestinului, (c) prezența produșilor de degradare proteică sau prin (d) iritația mucoasei. Acest reflex face parte din mecanismul complex, prezentat în Capitolul 64, responsabil de încetinirea golirii stomacului când intestinul subțire are deja un conținut mare.
2. Prezența produșilor acizi și a celor de degradare lipidică și proteică, a lichidelor hiperosmotice sau hipoosmotice sau a oricărui alt factor iritant la nivelul porțiunii superioare a intestinului subțire determină eliberarea mai multor hormoni intestinali. Unul dintre aceștia este *secretina*, care are cu precădere un rol important în controlul secreției pancreatice. Prin acțiunea sa, secretina exercită un efect inhibitor asupra secreției gastrice. Alți trei hormoni – *peptidul insulinotrop glucozo-dependent* (*peptidul inhibitor gastric*), *polipeptidul intestinal vasoactiv* și *somatostatina* – au de asemenea acțiune ușoară sau moderată de inhibiție a secreției gastrice.

Scopul factorilor intestinali care inhibă secreția gastrică este probabil acela de a încetini tranzitul chimului la nivelul stomacului, atunci când intestinul este deja plin sau

suprasolicitat. De fapt, reflexele enterogastrice de inhibiție, în asociere cu hormonii inhibitori, reduc și motilitatea gastrică, simultan cu reducerea secreției gastrice, după cum a fost explicat în Capitolul 64.

Secreția gastrică în timpul perioadei interdigestive. Stomacul secretă câțiva mililitri de suc gastric la fiecare oră în decursul "perioadei interdigestive", atunci când la nivelul tubului digestiv există doar procese digestive de intensitate mică sau nu se desfășoară niciun proces digestiv. Secreția care apare în mod normal este aproape în totalitate de tip non-oxintic, fiind alcătuită în principal din *mucus*, din pepsină în cantitate mică, și neavând aproape deloc acid gastric.

Stimulii care se formează în timpul emoțiilor puternice cresc deseori secreția gastrică interdigestivă (extrem de peptică și acidă), până la o cantitate de 50 de mililitri pe oră sau mai mult, în același fel în care faza cefalică a secreției gastrice stimulează secreția la începutul mesei. Despre această creștere a secreției ca răspuns la stimuli emoționali se crede că este unul dintre factorii favorizanți ai dezvoltării ulcerului peptic, așa cum se va vedea în Capitolul 67.

Structura chimică a gastrinei și a altor hormoni gastrointestinali

Gastrina, colecistokinina (CCK) și *secretina* sunt polipeptide mari cu greutate moleculară de 2000, 4200 și, respectiv, 3400. Ultimii cinci aminoacizi de la capătul terminal al gastrinei și al colecistokininei sunt identici. Activitatea gastrinei rezidă în cei patru aminoacizi din capătul terminal, iar activitatea colecistokininei rezidă în ultimii opt aminoacizi din capătul terminal. Toți aminoacizii din molecula secretinei sunt esențiali.

Gastrina obținută prin sinteză, având cei patru aminoacizi din capătul terminal al gastrinei naturale, plus aminoacidul alanină, are aceleași proprietăți fiziologice ca și gastrina produsă de organism. Produsul sintetic se numește *pentagastrină*.

SECREȚIA PANCREATICĂ

Pancreasul, situat paralel cu stomacul și inferior de acesta (ilustrat în **Figura 65-10**), este o glandă compusă a cărei structură internă este asemănătoare cu aceea a glandelor salivare prezentată în **Figura 65-2**. Enzimele digestive pancreatice sunt secretate de *acinii pancreatici*, iar cantități mari de soluție de bicarbonat de sodiu sunt secretate de ductele mari și mici care se formează la nivelul acinilor. Produsul rezultat din amestecul enzimelor cu bicarbonatul de sodiu este drenat printr-un *duct pancreatic* lung, care se alătură în mod normal ductului hepatic imediat înaintea deschiderii în duoden prin *ampula Vater*, aceasta fiind înconjurată de *sfincterul Oddi*.

Sucul pancreatic este secretat în principal ca răspuns la prezența chimului în porțiunea superioară a intestinului subțire, iar caracteristicile sucului pancreatic depind într-o oarecare măsură de tipul produșilor de digestie din chim. (Pancreasul secretă și *insulină*, dar aceasta nu este secretată de același tip de țesut pancreatic responsabil de secreția sucului pancreatic. În schimb, insulina este secretată direct în *sânge* – nu în intestin – de către *celulele Langerhans*, dispuse în grupuri de insule și răspândite în tot țesutul pancreasului. Aceste structuri sunt descrise în Capitolul 79).

ENZIMELE DIGESTIVE PANCREATICE

Secreția pancreatică conține numeroase enzime necesare pentru digestia celor trei tipuri de principii alimentare: proteine, glucide și lipide. De asemenea, conține cantități mari de ioni de bicarbonat, cu un rol important în neutralizarea acidității chimului gastric care se evacuează în din stomac în duoden.

Cele mai importante enzime pancreatice necesare digestiei proteinelor sunt: *tripsina, chimotripsina* și *carboxipeptidaza*. Cel mai abundent este secretată tripsina.

Tripsina și chimotripsina scindează proteinele, digerate complet sau parțial, în peptide de dimensiuni variabile, fără însă a ajunge până la stadiul de aminoacizi. Totuși, carboxipeptidaza scindează unele peptide în aminoacizii componenți, definitivând în acest fel digestia unor proteine până la stadiul de aminoacizi.

Enzima pancreatică necesară pentru scindarea glucidelor este *amilaza pancreatică*, care hidrolizează amidonul, glicogenul și majoritatea celorlalte glucide (cu excepția celulozei) pentru a forma în principal dizaharide, dar și câteva trizaharide.

Principalele enzime pentru digestia lipidelor sunt: (1) *lipaza pancreatică*, capabilă să hidrolizeze lipidele neutre în acizi grași și monogliceride, (2) *colesterol-esteraza*, care poate hidroliza esterii colesterolici și (3) *fosfolipaza*, care scindează fosfolipidele în acizi grași.

Enzimele digestive proteolitice sunt sintetizate inițial de către celulele pancreatice, sub formele lor inactive de *tripsinogen, chimotripsinogen* și *procarboxipolipeptidază*. Acestea devin active numai după ce sunt secretate în tractul intestinal. Tripsinogenul este activat de enzima numită *enterokinază*, care este secretată de mucoasa intestinală, atunci când chimul vine în contact cu mucoasa. De asemenea, tripsinogenul poate fi activat autocatalitic prin tripsina deja activată din tripsinogenul secretat anterior. Sub acțiunea tripsine, chimotripsinogenul este activat în chimotripsină, iar procarboxipolipeptidaza este activată în manieră similară.

Secreția inhibitorului tripsinei previne acțiunea digestivă asupra pancreasului. Este important ca enzimele proteolitice ale sucului pancreatic să nu devină active decât după ce au fost secretate în intestin, deoarece tripsina și celelalte enzime ar digera practic pancreasul. Din fericire, aceleași celule care secretă enzimele proteolitice în acinii pancreasului secretă simultan o altă substanță, numită *inhibitor al tripsinei*. Acesta se formează în citoplasma celulelor glandulare și previne activarea tripsinei atât în celulele secretorii cât și în acinii și ductele pancreatice. În plus, deoarece tripsina este cea care activează și celelalte enzime proteolitice din pancreas, inhibitorul tripsinei previne și activarea acestor enzime.

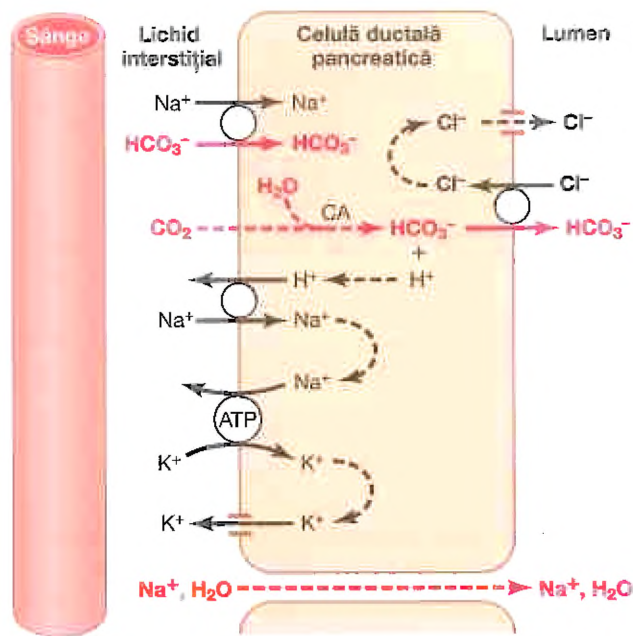


Figura 65-8. Secreția soluției izoosmotice de bicarbonat de sodiu în ductele mici și mari ale pancreasului. CA, anhidraza carbonică.

Când pancreasul are leziuni extinse sau când un duct pancreatic este obstruat, cantități mari de secreție pancreatică se pot acumula în zonele afectate. În aceste condiții, efectul inhibitorului de tripsină este adesea depășit, iar secrețiile pancreatice se activează rapid și pot digera efectiv întregul pancreas în decurs de câteva ore, producând afecțiunea numită *pancreatită acută*. Uneori aceasta este letală prin șocul circulator asociat, iar dacă nu este letală produce de regulă insuficiență pancreatică cronică.

SECREȚIA IONILOR DE BICARBONAT

Deși enzimele sucului pancreatic sunt secretate în întregime de către acinii glandelor pancreatice, celelalte două componente importante ale sucului pancreatic, ionii de bicarbonat și apa, sunt secretate în principal de celulele epiteliale din ductele mici și mari care pornesc de la nivelul acinilor. Când pancreasul este stimulat pentru a secreta cantități mari de suc pancreatic, concentrația ionilor de bicarbonat poate crește până la 145 mEq/L, o valoare de cinci ori mai mare decât nivelul plasmatic al ionilor de bicarbonat. Această concentrație mare produce o alcalinitate crescută a sucului pancreatic, utilă pentru a neutraliza acidul clorhidric evacuat în duoden din stomac.

Etapele principale ale mecanismului celular de secreție a soluției de bicarbonat de sodiu în ductele mari și mici sunt următoarele, după cum se ilustrează și în **Figura 65-8**:

1. Dioxidul de carbon difuzează din sânge în interiorul celulei și se combină cu apa, sub influența anhidrazei carbonice, pentru a forma acid carbonic (H_2CO_3). Acidul carbonic disociază în ioni de bicarbonat și în ioni de hidrogen (HCO_3^- și H^+). Alți ioni de bicarbonat pătrund în celulă prin membrana bazolaterală prin mecanism de cotransport împreună cu ionii de sodiu (Na^+). Apoi ionii de bicarbonat sunt schimbați cu ionii de clor (Cl^-) prin transport activ secundar de-a lungul marginii luminale a celulei în lumenul ductului. Ionii de clor care intră în celulă sunt recirculați înapoi în lumen prin canale de clor speciale.

2. Ionii de hidrogen formați prin disocierea intracelulară a acidului carbonic *sunt schimbați cu ionii de sodiu prin membrana bazolaterală a celulei* prin transport activ secundar. Ionii de sodiu intră în celulă și prin cotransport cu ionii de bicarbonat de-a lungul membranei bazolaterale. Ionii de sodiu sunt transportați prin *marginea luminală* în lumenul ductului pancreatic. Voltajul negativ existent în lumen atrage ionii de sodiu încărcați pozitiv de-a lungul joncțiunilor strânse dintre celule.

3. Mișcarea generală a ionilor de sodiu și a ionilor de bicarbonat din sânge în lumenul ductului creează un gradient de presiune osmotică care determină osmoza apei în ductul pancreatic, constituindu-se în acest fel o soluție de bicarbonat complet izoosmotică.

REGLAREA SECREȚIEI PANCREATICE

Principalii stimuli care produc secreția pancreatică

Există trei stimuli importanți în producerea secreției pancreatice:

1. *Acetilcolina,* eliberată din terminațiile nervoase parasimpatice ale nervului vag și din alți nervi colinergici ai sistemului nervos enteric
2. *Colecistokinina,* secretată de mucoasa duodenului și a jejunului proximal, ca răspuns la pătrunderea alimentelor în intestinul subțire
3. *Secretina,* secretată tot de mucoasa duodenului și a jejunului proximal, ca răspuns la pătrunderea în intestinul subțire a unui conținut foarte acid

Primii doi dintre acești stimuli, acetilcolina și colecistokinina, stimulează celulele acinare ale pancreasului și determină producerea unor cantități mari de enzime digestive pancreatice și a unor cantități relativ reduse de apă și de electroliți pe lângă enzime. În absența apei, cele mai multe enzime rămân temporar stocate în acini și ducte, până când apare o secreție mai fluidă capabilă să le transporte în duoden. Secretina, spre deosebire de primii doi stimuli, stimulează secreția unor cantități mari de soluții apoase de bicarbonat de sodiu de către epiteliul ductal pancreatic.

Efectele multiplicative ale diverșilor stimuli. Când diferiții stimuli ai secreției pancreatice apar simultan, secreția totală este mult mai mare decât suma tuturor secrețiilor produse individual de fiecare stimul separat. Prin urmare, se consideră că stimulii se "multiplică" sau se "potențează" reciproc. Astfel, în mod normal secreția pancreatică apare prin efectele combinate ale mai multor stimuli, nu ale unuia singur.

Fazele secreției pancreatice

Secreția pancreatică, la fel ca secreția gastrică, se desfășoară în trei faze: *faza cefalică*, *faza gastrică* și *faza intestinală*. Caracteristicile lor sunt descrise mai jos.

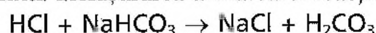
Faza cefalică și faza gastrică. În timpul fazei cefalice a secreției pancreatice, aceleași impulsuri nervoase de la nivelul creierului care determină secreția gastrică produc și eliberarea acetilcolinei din terminațiile nervoase vagale ale pancreasului. Această cale de transmitere a impulsurilor stimulează secreția unor cantități moderate de enzime de către acinii pancreatici, însumând aproximativ 20% din secreția enzimatică totală a pancreasului după ingerarea unei mese. Cu toate acestea, numai o mică parte a secreției trece imediat prin ductele pancreatice în intestin, din cauza cantităților mici de apă și electroliți secretate împreună cu enzimele.

În timpul fazei gastrice continuă stimularea nervoasă a secreției de enzime, aceasta fiind responsabilă de secreția a 5-10% din totalul de enzime pancreatice secretate după ingerarea unei mese. Dar din nou, doar cantități reduse ajung în duoden din cauza lipsei unei secreții fluide adecvate.

Faza intestinală. După ce chimul gastric este evacuat din stomac și pătrunde în intestinul subțire, secreția pancreatică devine abundentă, în principal ca răspuns la stimularea hormonului *secretină*.

Secretina stimulează secreția abundentă a ionilor de bicarbonat care neutralizează aciditatea chimului gastric. Secretina este un polipeptid cu 27 de aminoacizi (și are greutatea moleculară de aproximativ 3400). Este prezentă sub formă inactivă, prosecretina, în așa-numitele *celule S* din mucoasa duodenului și a jejunului. Când chimul gastric acid cu pH mai mic de 4,5-5 pătrunde din stomac în duoden, determină eliberarea secretinei din mucoasa duodenală și activarea ei, aceasta fiind ulterior absorbită în sânge. Singurul constituent al chimului care induce această eliberare a secretinei este acidul clorhidric din stomac.

Secretina, la rândul ei, stimulează pancreasul să secrete cantități mari de lichid cu o concentrație mare de ioni de bicarbonat (până la 145 mEq/L), dar cu o concentrație scăzută de ioni de clor. Mecanismul de acțiune al secretinei este important din două motive: primul, secretina începe să fie eliberată din mucoasa intestinului subțire atunci când pH-ul din duoden scade sub 4,5–5, iar eliberarea ei crește semnificativ când pH-ul scade sub 3. Acest mecanism declanșează imediat o secreție abundentă de suc pancreatic care conține cantități mari de bicarbonat de sodiu. Rezultatul net îl reprezintă desfășurarea următoarei reacții în duoden:



$$HCl + NaHCO_3 \rightarrow NaCl + H_2CO_3$$

Ulterior, acidul carbonic disociază imediat în dioxid de carbon și apă. Dioxidul de carbon este absorbit în sânge și expirat prin plămâni, rămânând astfel în duoden o soluție neutră de clorură de sodiu. În acest fel se neutralizează în duoden conținutul acid evacuat de la nivel gastric, astfel încât acțiunea digestivă peptică a sucurilor gastrice la nivel duodenal este blocată imediat. Datorită faptului că mucoasa intestinului subțire nu poate rezista acțiunii digestive a sucului gastric, acest lucru reprezintă un mecanism de protecție esențial pentru prevenirea dezvoltării ulcerelor duodenale, după cum se va vedea în Capitolul 67.

Secreția ionilor de bicarbonat de către pancreas asigură un pH adecvat pentru acțiunea enzimelor digestive ale pancreasului, care funcționează optim într-un mediu ușor alcalin sau neutru, la un pH de 7-8. Din fericire, pH-ul secreției de bicarbonat de sodiu este în medie 8.

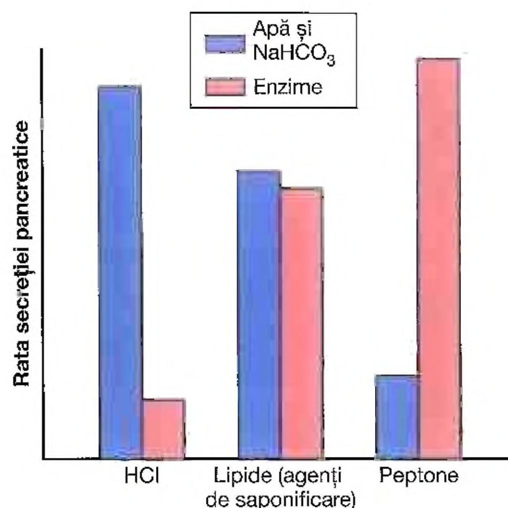


Figura 65-9. Bicarbonatul de sodiu (*$NaHCO_3$*), apa și enzimele secretate de pancreas ca urmare a prezenței acidului clorhidric (*HCl*), a grăsimilor (agenți de saponificare) sau a peptonelor la nivel duodenal.

Aportul pe care îl are colecistokinina în reglarea secreției enzimelor digestive ale pancreasului. Prezența alimentelor în porțiunea superioară a intestinului subțire determină eliberarea unui al doilea hormon, colecistokinina (*CCK*), un polipeptid cu 33 de aminoacizi, de la nivelul unui alt grup de celule, *celulele I*, din mucoasa duodenului și a jejunului proximal. Această eliberare a colecistokininei are loc în special ca urmare a prezenței de *proteoze* și de *peptone* (produși ai digestiei parțiale a proteinelor) și de *acizi grași cu lanț lung* în chimul evacuat de stomac.

Colecistokinina, la fel ca secretina, ajunge pe cale sangvină la pancreas, dar în loc să producă secreția bicarbonatului de sodiu, determină preponderent o secreție mult mai mare de enzime digestive pancreatice la nivelul celulelor acinare. Acest efect este similar cu cel provocat de stimularea vagală, chiar mai pronunțat, generând 70-80% din secreția pancreatică totală de enzime digestive după ingerarea alimentelor în decursul unei mese.

Diferențele dintre efectele stimulatoare ale secretinei și cele ale colecistokininei sunt prezentate în **Figura 65-9** care indică (1) secreția intensă a bicarbonatului de sodiu ca răspuns la conținutul acid din duoden, stimulată de secretină,

(2) un efect dual ca răspuns la prezența unui agent de saponificare (grăsime) și (3) o secreție intensă de enzime digestive (când la nivel duodenal ajung peptone) stimulată de colecistokinină.

Figura 65-10 prezintă pe scurt cei mai importanți factori pentru reglarea secreției pancreatice. Cantitatea totală secretată zilnic este de aproximativ 1 litru.

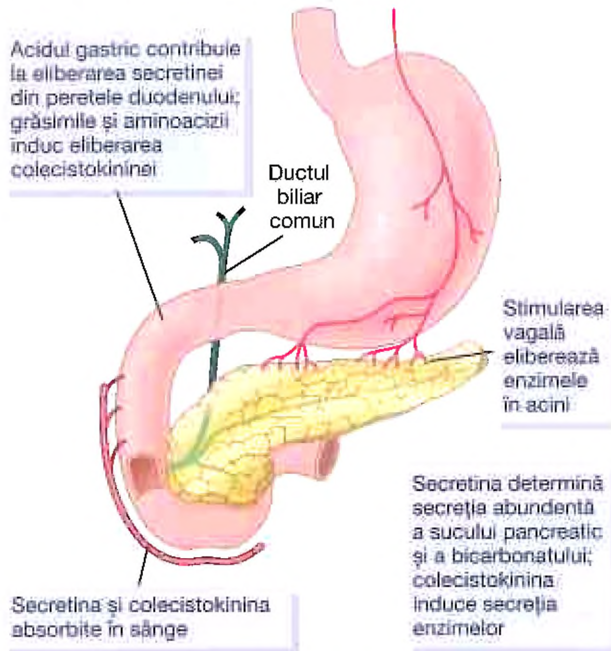


Figura 65-10. Reglarea secreției pancreatice.

SECREȚIA BILEI DE CĂTRE FICAT

Una dintre multiplele funcții ale ficatului este aceea de a secreta *bila*, într-o cantitate cuprinsă în mod normal între 600 și 1000 de mililitri pe zi. Bila îndeplinește două funcții importante.

În primul rând, bila are un rol important în digestia și absorbția lipidelor datorită *acizilor biliari* din bilă care îndeplinesc două funcții: (1) ajută la emulsionarea particulelor mari de grăsime din alimente în particule mult mai mici, a căror suprafață poate fi atacată de enzimele lipolitice secretate în sucul pancreatic și (2) contribuie la absorbția produșilor finali de digestie lipidică prin membrana mucoasei intestinale.

În al doilea rând, bila reprezintă o cale de excreție a câtorva produși reziduali importanți din sânge. Aceștia includ în special *bilirubina*, unul dintre produșii finali de degradare a hemoglobinei, și excesul de *colesterol*.

ANATOMIA ȘI FIZIOLOGIA SECREȚIEI BILIARE

Bila este secretată de ficat în două etape:

1. Produsul inițial este secretat de către celulele funcționale principale ale ficatului, *hepatocitele*. Această secreție inițială conține cantități mari de acizi biliari, colesterol și alți compuși organici, și este

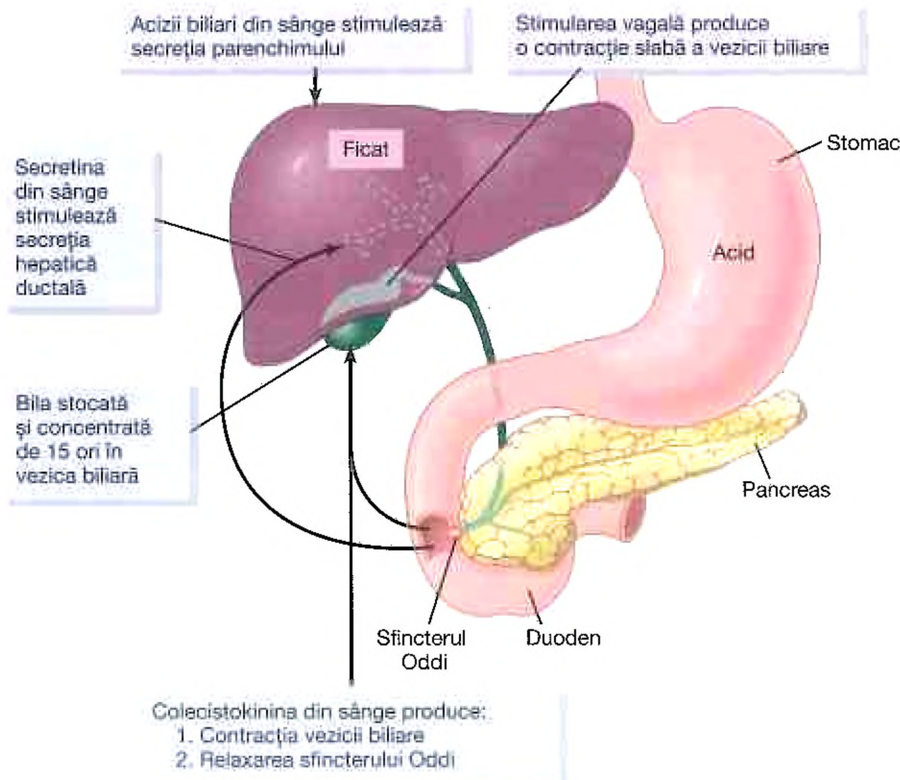


Figura 65-11. Secreția hepatică și golirea vezicii biliare.

Tabelul 65-2 Compoziția bilei

Substanță	Bila hepatică	Bila din vezica biliară
Apă	97,5 g/dl	92 g/dl
Săruri biliare	1,1 g/dl	6 g/dl
Bilirubină	0,04 g/dl	0,3 g/dl
Colesterol	0,1 g/dl	0,3 - 0,9 g/dl
Acizii grași	0,12 g/dl	0,3 - 1,2 g/dl
Lecitină	0,04 g/dl	0,3 g/dl
Na^+	145 mEq/L	130 mEq/L
K^+	5 mEq/L	12 mEq/L
Ca^{2+}	5 mEq/L	23 mEq/L
Cl^-	100 mEq/L	25 mEq/L
HCO_3^-	28 mEq/L	10 mEq/L

eliberată în *canalicule biliare* de dimensiuni mici care se formează între celulele hepatice.

2. Apoi, bila se scurge prin canalicule spre septurile interlobulare, unde canaliculele drenează în *ductele biliare terminale* și în ducte din ce în ce mai mari, ajungând în final în *ductul hepatic* și în *ductul biliar comun*. De la nivelul acestor ducte, bila ajunge fie direct în duoden, fie este deviată prin *canalul cistic* în *vezica biliară* unde rămâne timp de câteva minute sau ore, așa cum se arată în **Figura 65-11**.

Pe parcursul traseului ei prin ductele biliare, bilei inițiale i se adaugă un al doilea produs de secreție hepatică. Această secreție în plus este o soluție apoasă de ioni de sodiu și de bicarbonat, secretați de celulele epiteliale care tapetează ductele mari și mici. Această secreție secundară crește uneori cantitatea totală de bilă cu un surplus de 100%. Secreția secundară este stimulată mai ales de *secretină*, care determină eliberarea unor cantități adiționale de ioni de bicarbonat pentru a suplimenta ionii de bicarbonat din secreția pancreatică (cu scopul neutralizării conținutului acid care se varsă în duoden de la nivelul stomacului).

Depozitarea și concentrarea bilei în vezica biliară. Bila este secretată continuu de celulele hepatice, dar cea mai mare parte a sa este stocată în vezica biliară, până când prezența ei în duoden devine necesară. Volumul maxim pe care îl poate depozita vezica biliară este de numai 30-60 de mililitri. Cu toate acestea, vezica biliară poate stoca secreția biliară timp de 12 ore (de regulă, aproximativ 450 de mililitri), deoarece apa, sodiul, clorul și cei mai mulți electroliți sunt absorbiți continuu prin mucoasa vezicii, concentrând restul constituenților biliari care conțin săruri biliare, colesterol, lecitină și bilirubină.

Cea mai mare parte a absorbției realizată la nivelul vezicii biliare este generată de transportul activ al sodiului prin epiteliul vezicii, iar acest transport este urmat de absorbția secundară a ionilor de clor, a apei și a restului de componente difuzabile. În mod normal, bila este concentrată în acest fel de aproximativ 5 ori, dar ea poate fi concentrată până la maximum 20 de ori.

Compoziția bilei. **Tabelul 65-2** prezintă compoziția bilei atunci când este secretată prima dată de către ficat și ulterior, după ce a fost concentrată în vezica biliară. Produșii secretați în cantitatea cea mai mare sunt sărurile biliare, ceea ce reprezintă jumătate din totalul substanțelor solubile în bilă. De asemenea, mai sunt secretate sau excretate în concentrație mare *bilirubina*, *colesterolul*, *lecitina* și *elecroliții* uzuali din plasmă.

În cadrul procesului de concentrare ce are loc în vezica biliară, apa și mare parte a electroliților (cu excepția ionilor de calciu) sunt reabsorbiți de mucoasa veziculară. De fapt toți ceilalți constituenți, în special sărurile biliare și substanțele lipidice, precum colesterolul și lecitina, nu sunt reabsorbiți și prin urmare ajung să fie în concentrație foarte mare în vezica biliară.

Colecistokinina stimulează contracția și golirea vezicii biliare. În momentul în care alimentele încep să fie digerate în porțiunea superioară a tractului gastrointestinal, vezica biliară începe să se golească, mai ales atunci când alimentele cu conținut lipidic ajung în duoden la aproximativ 30 de minute de la ingerarea lor. Mecanismul prin care vezica biliară se golește are la bază contracțiile ritmice ale peretelui vezicular, dar evacuarea propriu-zisă necesită și relaxarea concomitentă a *sfincterului Oddi* care controlează deschiderea ductului biliar comun în duoden.

De departe, cel mai puternic stimul care determină contracțiile vezicii biliare este hormonul colecistokinină (CCK). Este vorba de aceeași colecistokinină menționată anterior, care producea creșterea secreției de enzime digestive de către celulele acinare ale pancreasului. Stimulul principal responsabil de trecerea colecistokininei din mucoasa duodenală în sânge este prezența în duoden a alimentelor cu conținut lipidic.

Vezica biliară este stimulată în mai mică măsură și de *fibrele nervoase secretoare de acetilcolină*, care provin atât de la nervii vagi cât și de la sistemul nervos enteric. Sunt aceleași fibre nervoase care stimulează motilitatea și secreția în alte segmente ale tractului gastrointestinal superior.

În rezumat, vezica biliară își golește în duoden conținutul de bilă concentrată în principal ca răspuns la stimulul reprezentat de colecistokinină, a cărei secreție este inițiată de alimentele bogate în lipide. Când grăsimile lipsesc din alimente, vezica biliară se golește foarte puțin, dar atunci când există cantități suficiente de grăsimi, vezica biliară se golește complet în aproximativ o oră. **Figura 65-11** prezintă succint secreția bilei, depozitarea ei în vezica biliară și eliminarea din vezică în duoden.

ROLUL SĂRURILOR BILIARE ÎN DIGESTIA ȘI ABSORBȚIA LIPIDELOR

Celulele hepatice sintetizează zilnic aproximativ 6 grame de *săruri biliare*. Precursorul din care se formează sărurile

biliare este *colesterolul* care fie provine din dietă, fie este sintetizat de celulele hepatice în cadrul metabolismului lipidic. Colesterolul este întâi transformat în *acid colic* și *acid chenodeoxicolic* în proporții relativ egale. La rândul lor, acești acizi se combină preponderent cu glicina și mai puțin cu taurina pentru a forma *acizii biliari glico-conjugați* și *tauro-conjugați*. Sărurile din acești acizi, în special sărurile de sodiu, sunt secretate ulterior în bilă.

Sărurile biliare au două acțiuni importante la nivelul tractului gastrointestinal:

În primul rând, ele acționează ca un detergent asupra particulelor lipidice din alimente. Această acțiune, care îmseamnă reducerea tensiunii superficiale a particulelor și facilitarea mișcării lor rapide în tractul gastrointestinal pentru scindarea moleculelor lipidice în particule foarte mici, se numește *emulsionare* sau *acțiune de tip detergent* a sărurilor biliare.

În al doilea rând, și chiar mai important decât funcția de emulsionare, sărurile biliare facilitează absorbția de (1) acizi grași, (2) monogliceride, (3) colesterol și (4) alte lipide din tractul intestinal. Aceste acțiuni au loc secundar formării unor complexe fizice cu lipidele din alimente, complexe numite *micelii*, care sunt semisolubile în chimul gastric datorită sarcinilor electrice ale sărurilor biliare. Lipidele intestinale sunt "transportate" în această formă până la mucoasa intestinală, de unde sunt ulterior absorbite în sânge, după cum se va discuta în detaliu în Capitolul 66. Fără prezența sărurilor biliare în tractul intestinal, se pierd prin fecale până la 40% din lipidele ingerate și apare un deficit metabolic din cauza acestei pierderi de substanțe nutritive.

Circuitul enterohepatic al sărurilor biliare. În jur de 94% din sărurile biliare sunt reabsorbite în sânge din intestinul subțire, jumătate din această cantitate fiind reabsorbită prin *difuziune* la nivelul mucoasei din porțiunile proximale ale intestinului subțire, iar cealaltă jumătate printr-un proces de *transport activ* prin mucoasa ileonului distal. Sărurile biliare ajung apoi în sângele din vena portă și înapoi la ficat. Când ajung la ficat, la primul pasaj prin sinusoidele venoase, aceste săruri sunt reabsorbite aproape complet înapoi în celulele hepatice, iar ulterior sunt secretate din nou în bilă.

În acest mod, aproximativ 94% din totalul sărurilor biliare sunt recirculate prin bilă, iar sărurile parcurg acest circuit în medie de 17 ori înainte de a ajunge în materiile fecale. Cantitățile mici de săruri biliare pierdute prin materiile fecale sunt înlocuite de cantități noi, produse continuu de celulele hepatice. Această recirculare a sărurilor biliare este denumită *circuitul enterohepatic al sărurilor biliare*.

Cantitatea de bilă secretată de ficat în fiecare zi depinde foarte mult de disponibilitatea sărurilor biliare – cu cât cantitatea de săruri este mai mare în circuitul enterohepatic (de obicei un total de aproximativ 2,5 grame), cu atât mai mare este rata de secreție biliară. Într-adevăr, ingestia suplimentară de săruri biliare poate crește secreția biliară cu câteva sute de mililitri pe zi.

Dacă o fistulă biliară drenează la exterior sărurile biliare timp de câteva zile sau săptămâni, astfel încât acestea să nu poată fi reabsorbite din ileon, ficatul își va mări producția

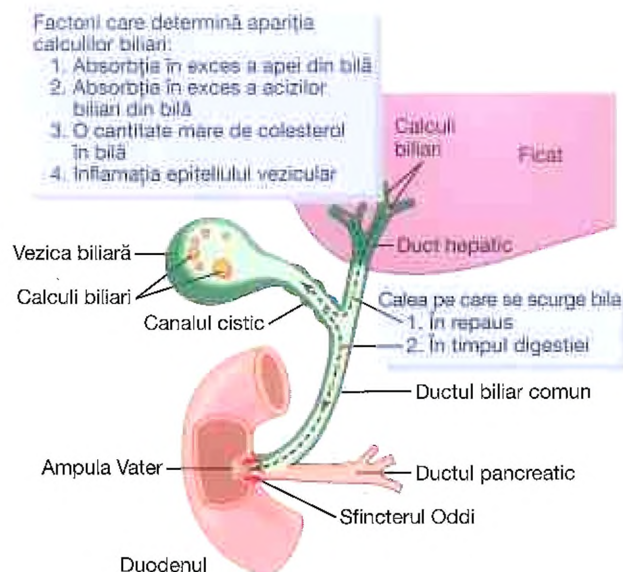


Figura 65-12. Formarea calculilor biliari.

de săruri biliare de 6-10 ori, fapt care va duce la o creștere a ratei de secreție până la nivelul normal. Acest lucru demonstrează că rata zilnică a secreției hepatice de săruri biliare este controlată activ de disponibilitatea (sau lipsa de diponibilitate a) sărurilor biliare în circuitul enterohepatic.

Rolul secretinei în controlul secreției biliare. În plus față de efectul stimulator puternic al acizilor biliari în declanșarea secreției biliare, *secretina* – care stimulează și secreția pancreatică – crește secreția biliară, care uneori se poate dubla față de valoarea normală timp de câteva ore după ingerarea alimentelor în decursul unei mese. Această creștere a secreției se bazează aproape în totalitate pe producerea unei soluții apoase de bicarbonat de sodiu de către celulele epiteliale din ductele biliare mari și mici, nefiind implicată o creștere propriu-zisă a secreției celulelor hepatice din parenchim. Apoi, bicarbonatul ajunge în intestinul subțire și se alătură bicarbonatului secretat de pancreas, ambele acționând pentru a neutraliza acidul clorhidric provenit din stomac. Astfel, mecanismul de feedback al secretinei, care are drept scop neutralizarea conținutului acid din duoden, funcționează nu doar prin intermediul efectelor asupra secreției pancreatice, ci și (într-o măsură mai mică) prin efectul asupra secreției din ductele hepatice.

Secreția hepatică de colesterol și formarea calculilor biliari

Sărurile biliare se formează în celulele hepatice din colesterolul provenit din plasmă. În procesul de secreție a sărurilor biliare, aproximativ 1–2 grame de colesterol sunt preluate din sânge și secretate în bilă zilnic.

Colesterolul este aproape în totalitate insolubil în apa pură, dar sărurile biliare și lecitina din bilă se combină fizic cu colesterolul pentru a forma micelii ultramicroscopice care intră în compoziția unei soluții coloidale, așa cum este explicat în detaliu în Capitolul 66. Când bila se concentrează în vezica biliară, sărurile biliare și lecitina sunt concentrate

alături de colesterol, ceea ce permite menținerea colesterolului sub forma unei soluții.

În condiții patologice, colesterolul poate precipita în vezica biliară, ceea ce conduce la formarea *calculilor biliari*, după cum se arată în **Figura 65-12**. Cantitatea de colesterol din bilă este determinată parțial de cantitatea de lipide ingerate prin aport alimentar, deoarece hepatocitele sintetizează colesterol în cadrul proceselor de metabolism al lipidelor. Din acest motiv, persoanele care au o dietă bogată în grăsimi pe o perioadă de mai mulți ani sunt mai expuse riscului de a dezvolta calculi biliari.

Inflamația epiteliului vezicii biliare, deseori rezultatul unei infecții cronice de intensitate redusă, poate de asemenea să modifice proprietățile de absorbție ale mucoasei veziculare, permițând câteodată absorbția excesivă a apei și a sărurilor biliare, dar lăsând colesterolul să se acumuleze progresiv în vezica biliară în concentrații mari. Ulterior, colesterolul începe să precipite, mai întâi formându-se numeroase cristale mici de colesterol pe suprafața mucoasei inflamate, care ulterior se conglomerează și formează calculi biliari mari.

SECREȚIILE INTESTINULUI SUBȚIRE

SECREȚIA DE MUCUS A GLANDELOR BRUNNER DIN DUODEN

O varietate mare de glande mucoase compuse, denumite *glandele Brunner*, se află în peretele duodenului de-a lungul primilor centimetri ai acestuia, în principal între orificiul piloric al stomacului și ampula Vater, locul pe unde secreția pancreatică și bila sunt evacuate în duoden. Aceste glande secretă cantități mari de mucus alcalin ca răspuns la (1) stimulii tactili sau iritanți asupra mucoasei duodenale, (2) stimularea vagală responsabilă de inducerea unei secreții crescute a glandelor Brunner, concomitent cu creșterea secreției gastrice și (3) hormonii gastrointestinali, în special *secretina*.

Rolul mucusului secretat de glandele Brunner este de a proteja peretele duodenal împotriva acțiunii digestive a sucului gastric foarte acid care se evacuează din stomac. Pe lângă aceasta, mucusul conține și o cantitate în exces de ioni de bicarbonat, care împreună cu ionii de bicarbonat din secreția pancreatică și biliară contribuie la neutralizarea acidului clorhidric pătruns în duoden din stomac.

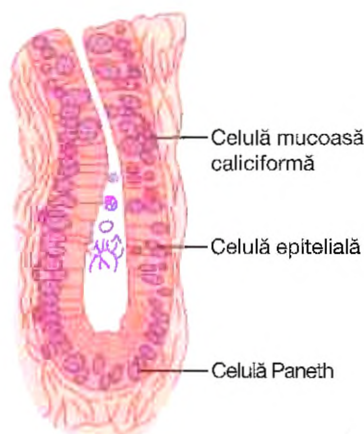


Figura 65-13. O criptă Lieberkühn, prezentă în toate porțiunile intestinului subțire între vilozități și care secretă un lichid extracelular aproape clar.

Glandele Brunner sunt inhibate de stimularea simpatică. În consecință, acest gen de stimulare duce în cazul persoanelor cu emoții puternice la lipsa unei protecții a bulbului duodenal, acest aspect fiind probabil unul dintre factorii de risc care determină apariția ulcerelor peptice în această porțiune a tubului digestiv la aproximativ 50% dintre persoanele care suferă de ulcer.

SECREȚIA SUCURILOR DIGESTIVE LA NIVELUL CRIPTELOR LIEBERKÜHN

Pe întreaga suprafață a intestinului subțire se află numeroase depresiuni mici numite *cripte Lieberkühn*, dintre care una este ilustrată în **Figura 65-13**. Criptele sunt localizate între vilozitățile intestinale. Suprafața criptelor și a vilozităților este acoperită de un epiteliu care conține două tipuri de celule: (1) un număr moderat de *celule caliciforme* care secretă *mucus* pentru lubrifierea și protecția mucoasei intestinale și (2) un număr mare de *enterocite* care la nivelul criptelor secretă cantități importante de apă și electroliți, iar la suprafața vilozităților din vecinătate reabsorb apa și electroliții împreună cu produșii finali de digestie.

Rata secreției care este produsă de enterocitele criptelor este de aproximativ 1800 ml/zi. Aceste secreții conțin lichid extracelular aproape în întregime clar și au un pH ușor alcalin cu valoarea de 7,5–8. De asemenea, secrețiile sunt reabsorbite rapid de vilozități. Acest flux de lichid, din cripte în interiorul vilozităților, constituie un mijloc de transport pentru absorbția substanțelor din chim atunci când acestea vin în contact cu vilozitățile. În acest fel, funcția primară a intestinului subțire este de a absorbi în sânge nutrienții și produșii lor de digestie.

Mecanismul de secreție a lichidului apos. Mecanismul exact care controlează secreția lichidului apos de către criptele Lieberkühn este încă necunoscut, dar se presupune că funcționează cel puțin două procese de secreție activă: (1) secreția activă a ionilor de clor în interiorul criptelor și (2) secreția activă a ionilor de bicarbonat. Secreția ambelor tipuri de ioni creează o atracție electrică a ionilor de sodiu încărcați pozitiv prin membrana celulară în lichidul de secreție. În final, toți acești ioni antrenează deplasarea osmotică a apei.

Enzimele digestive din secreția intestinului subțire. Când se recoltează și se analizează doar secrețiile intestinului subțire fără detritus celular, ele nu conțin aproape deloc enzime. Enterocitele mucoasei, în special acelea care acoperă vilozitățile, conțin enzime digestive care asigură digestia specifică a substanțelor nutritive *în timp ce acestea sunt absorbite* prin epiteliu. Aceste enzime sunt următoarele: (1) câteva *peptidaze* care scindează peptidele cu moleculă

mică în aminoacizi, (2) patru enzime – *sucrază, maltază, izomaltază* și *lactază* – pentru scindarea dizaharidelor în monozaharide și (3) cantități reduse de *lipază intestinală* pentru scindarea lipidelor neutre în glicerol și acizi grași.

La nivelul celulelor epiteliale din profunzimea criptelor Lieberkühn au loc mitoze în mod constant, iar celulele nou formate migrează ascendent de-a lungul membranei bazale în exteriorul criptelor către vârful vilozităților, înlocuind continuu epiteliul vilozitar și producând noi enzime digestive. Pe măsură ce îmbătrânesc, celulele vilozităților sunt în cele din urmă eliminate în secrețiile intestinale. Ciclul de viață al unei celule din epiteliul intestinal este de aproximativ 5 zile. Această dezvoltare rapidă de celule noi permite repararea rapidă a excoriațiilor care apar la nivelul mucoasei intestinale.

REGLAREA SECREȚIEI INTESTINULUI SUBȚIRE PRIN STIMULI LOCALI

Per ansamblu, cele mai importante mijloace de reglare a secreției intestinului subțire sunt reflexele nervoase enterice formate local, în special reflexele inițiate de stimuli tactili sau iritanți din chimul intestinal.

SECREȚIA MUCUSULUI LA NIVELUL INTESTINULUI GROS

Secreția de mucus. Mucoasa intestinului gros, ca și cea a intestinului subțire, conține numeroase cripte Lieberkühn, dar spre deosebire de intestinul subțire nu prezintă vilozități. Celulele epiteliale nu sintetizează aproape deloc enzime digestive. În shimb, conțin celule mucoase care secretă exclusiv *mucus*. Acest tip de mucus conține cantități mici de ioni de bicarbonat, secretați de câteva celule epiteliale care nu secretă mucus. Rata de secreție a mucusului este reglată în principal direct de stimularea tactilă a celulelor epiteliale care tapetează intestinul gros, și de reflexe nervoase locale care ajung la celulele mucoase din criptele Lieberkühn.

Stimularea *nervilor pelvieni* cu origine în măduva spinării, care *inervează parasimpatic* jumătatea distală sau două treimi distale ale intestinului gros, poate de asemenea să inducă o secreție importantă de mucus. Această creștere a secreției apare odată cu creșterea motilității peristaltice a colonului, care a fost explicată în Capitolul 64.

În timpul unei stimulări parasimpatice de intensitate mare, de exemplu în tulburările emoționale puternice, se poate produce o asemenea cantitate de mucus la nivelul intestinului gros, încât poate determina apariția unui scaun cu conținut mucilaginos la fiecare 30 de minute, cu o cantitate redusă sau chiar absentă de materii fecale.

Mucusul din colon protejează peretele intestinal împotriva excoriațiilor, dar mai mult decât atât asigură un mediu propice pentru conglomerarea și adeziunea materiilor fecale. În plus, mucusul protejează peretele intestinal față de activitatea bacteriană care se desfășoară odată cu procesul formării materiilor fecale. În cele din urmă, mucusul și alcalinitatea acestei secreții (având pH de 8 datorită cantităților mari de bicarbonat de sodiu) asigură o barieră care împiedică lezarea epiteliului intestinal de către acizii formați în materiile fecale.

Diareea provocată de secreția excesivă de apă și de electroliți ca răspuns la stimuli iritanți. De fiecare dată când se produce iritația intensă a unui segment al intestinului gros, cum ar fi de exemplu în infecția bacteriană acută din *enterită*, mucoasa secretă cantități foarte mari de apă și de electroliți, în plus față de secreția normală de mucus vâscos alcalin. Această secreție are rolul de a dilua factorii iritanți și de a grăbi propulsia materiilor fecale către anus. Rezultatul este *diareea*, însoțită de pierderea unor cantități mari de apă și electroliți. Dar diareea îndepărtează și factorii iritanți, ceea ce facilitează recuperarea mai rapidă și împiedică dezvoltarea infecției.

Bibliografie

Allen A, Flemström G: Gastroduodenal mucus bicarbonate barrier: protection against acid and pepsin. Am J Physiol Cell Physiol 288:C1, 2005.

Bhattacharyya A, Chattopadhyay R, Mitra S, Crowe SE: Oxidative stress: an essential factor in the pathogenesis of gastrointestinal mucosal diseases. Physiol Rev 94:329, 2014.

Boyer JL: Bile formation and secretion. Compr Physiol 3:1035, 2013.

Dimaline R, Varro A: Novel roles of gastrin. J Physiol 592:2951, 2014.

Dockray GJ: Enteroendocrine cell signalling via the vagus nerve. Curr Opin Pharmacol 13:954, 2013.

Gareau MG, Barrett KE: Fluid and electrolyte secretion in the inflamed gut: novel targets for treatment of inflammation-induced diarrhea. Curr Opin Pharmacol 13:895, 2013.

Heitzmann D, Warth R: Physiology and pathophysiology of potassium channels in gastrointestinal epithelia. Physiol Rev 88:1119, 2008.

Laine L, Takeuchi K, Tarnawski A: Gastric mucosal defense and cytoprotection: bench to bedside. Gastroenterology 135:41, 2008.

Lee MG, Ohana E, Park HW, et al: Molecular mechanism of pancreatic and salivary gland fluid and HCO_3^- secretion. Physiol Rev 92:39, 2012.

Lefebvre P, Cariou B, Lien F, et al: Role of bile acids and bile acid receptors in metabolic regulation. Physiol Rev 89:147, 2009.

Portincasa P, Moschetta A, Palasciano G: Cholesterol gallstone disease. Lancet 368:230, 2006.

Seidler UE: Gastrointestinal HCO_3^- transport and epithelial protection in the gut: new techniques, transport pathways and regulatory pathways. Curr Opin Pharmacol 13:900, 2013.

Trauner M, Boyer JL: Bile salt transporters: molecular characterization, function, and regulation. Physiol Rev 83:633, 2003.

Wallace JL: Prostaglandins, NSAIDs, and gastric mucosal protection: why doesn't the stomach digest itself? Physiol Rev 88:1547, 2008.

Williams JA, Chen X, Sabbatini ME: Small G proteins as key regulators of pancreatic digestive enzyme secretion. Am J Physiol Endocrinol Metab 296:E405, 2009.



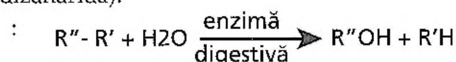
Digestia și absorbția la nivelul tubului digestiv

Principiile alimentare necesare organismului (cu excepția unor cantități mici de substanțe, precum vitaminele și mineralele) pot fi clasificate în *glucide, lipide* și *proteine.* În general, acestea nu pot fi absorbite prin mucoasa gastrointestinală în forma în care au fost ingerate și din acest motiv nu au valoare nutritivă propriu-zisă, decât dacă au suferit procesul unei digestii preliminare. În acest capitol sunt prezentate procesele prin care glucidele, lipidele și proteinele sunt digerate în compuși cu moleculă suficient de mică pentru a putea fi absorbiți, precum și mecanismele prin care sunt absorbiți produșii finali de digestie, inclusiv apa, electroliții și alte substanțe.

DIGESTIA ALIMENTELOR PRIN HIDROLIZĂ

Hidroliza glucidelor. Majoritatea glucidelor din alimentație sunt fie *polizaharide* de dimensiuni mari, fie *dizaharide* care sunt combinații de *monozaharide* formate prin *condensare.* Acest fenomen presupune pierderea unui ion de hidrogen (H^+) de la nivelul unei monozaharide și a unui ion hidroxil (OH^-) de la următoarea monozaharidă. Ulterior cele două monozaharide se combină între ele la nivelul situsurilor de la care s-au pierdut ionii respectivi, iar ionii de hidrogen și ionii hidroxil rămași liberi vor forma apă (H_2O).

În cursul digestiei glucidelor acest proces decurge invers, iar glucidele sunt transformate în monozaharide. Enzime specifice din sucurile digestive ale tractului gastrointestinal cedează polizaharidelor ionii de hidrogen și ioni hidroxil din apă, separând în acest fel monozaharidele una de cealaltă. Acest proces numit *hidroliză* este următorul (R"-R' reprezintă o dizaharidă):



$$R''\text{-}R' + H2O \xrightarrow[\text{digestivă}]{\text{enzimă}} R''OH + R'H$$

Hidroliza lipidelor. Aproape toate lipidele din alimentație sunt reprezentate de trigliceride (grăsimi neutre), care sunt combinații rezultate din condensarea a trei molecule de *acizi grași* cu o singură moleculă de *glicerol.* În timpul condensării se elimină trei molecule de apă.

Hidroliza (digestia) trigliceridelor constă din trei procese desfășurate în sens invers: enzimele lipolitice redau moleculei de triglicerid trei molecule de apă, separând în acest fel acizii grași de glicerol.

Hidroliza proteinelor. Proteinele sunt formate din mai mulți *aminoacizi* legați între ei prin legături peptidice. La nivelul fiecărei legături, un aminoacid pierde un ion hidroxil și aminoacidul următor pierde un ion de hidrogen. În acest fel, succesiunea de aminoacizi dintr-un lanț proteic se formează tot prin condensare, iar digestia are loc în sens invers: prin hidroliză. Cu alte cuvinte, enzimele proteolitice cedează înapoi ionii de hidrogen și ionii hidroxil din apă către moleculele proteice pentru a le scinda în aminoacizii constituenți.

Prin urmare, procesele chimice ale digestiei sunt simple, deoarece presupun același proces fundamental de *hidroliză* în cazul digestiei fiecărui principiu alimentar. Singura diferență este dată de tipurile de enzime hidrolitice specifice fiecărui constituent alimentar.

Toate enzimele digestive sunt proteine. Secreția lor de către diferite glande ale tractului gastrointestinal a fost prezentată în Capitolul 65.

DIGESTIA GLUCIDELOR

Glucidele din alimente. În alimentația normală a omului există doar trei surse principale de glucide. Acestea sunt: *sucroza,* o dizaharidă cunoscută popular drept zahăr de tresie, *lactoza,* o dizaharidă prezentă în lapte, și *amidonurile,* polizaharide cu moleculă mare prezente în aproape toate alimentele de origine non-animală, cu precădere în cartofi și diferite soiuri de cereale. Alte glucide care se găsesc mai puțin în alimentație sunt: *amiloza, glicogenul, alcoolul, acidul lactic, acidul piruvic, pectinele, dextrinele* și cantități reduse de *derivați glucidici din cărnuri.*

În alimentație se găsesc și cantități mari de celuloză, care este de asemenea un glucid. Însă la om tubul digestiv nu secretă nicio enzimă capabilă să hidrolizeze celuloza. Ca urmare, celuloza nu poate fi considerată o substanță nutritivă pentru om.

Digestia glucidelor începe de la nivelul cavității bucale și al stomacului. Alimentele sunt îmbibate în timpul masticației cu salivă, în care se găsește enzima

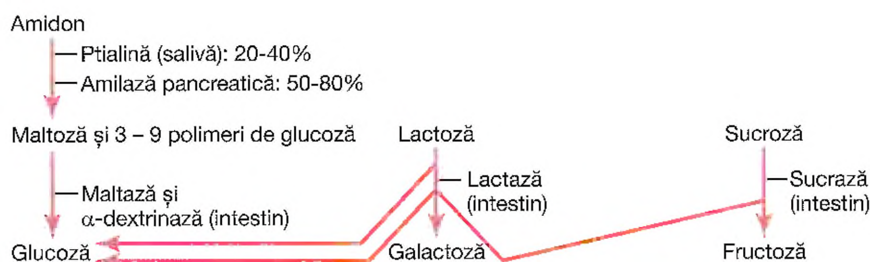


Figura 66-1. Digestia glucidelor

digestivă *ptialină,* o *α-amilază* secretată în principal de glandele parotide. Această enzimă hidrolizează amidonul într-o dizaharidă numită *maltoză* și în alți polimeri de dimensiuni mici care conțin 3–9 molecule de glucoză, după cum reiese din **Figura 66-1**. Totuși, fiindcă alimentele rămân timp scurt la nivelul cavității bucale, probabil cel mult 5% din cantitatea totală de amidon poate fi hidrolizată în timpul masticației.

Digestia amidonului continuă uneori în corpul stomacului și în fornixul gastric timp de o oră, până când alimentele sunt amestecate cu secrețiile gastrice. Activitatea amilazei salivare este blocată apoi de acidul din secrețiile gastrice, deoarece amilaza este practic inactivă enzimatic la valori sub 4 ale pH-ului stomacului. Totuși, până în momentul în care alimentele și saliva sunt complet amestecate cu secrețiile gastrice, în medie 30–40% din amidon a fost hidrolizat, preponderent în *maltoză.*

DIGESTIA GLUCIDELOR ÎN INTESTINUL SUBȚIRE

Digestia realizată de amilaza pancreatică. Secreția pancreatică, asemenea salivei, conține cantități mari de α-amilază, cu funcție aproape identică cu aceea a α-amilazei salivare, dar de câteva ori mai puternică. Astfel, în 15–30 de minute după ce chimul gastric a fost evacuat din stomac în duoden și se amestecă cu sucul pancreatic, practic toate glucidele au fost digerate.

În general, glucidele sunt aproape în totalitate convertite în *maltoză* și/sau în *polimeri de glucoză cu moleculă mică* înainte de finalizarea tranzitului prin duoden sau porțiunea superioară a jejunului.

Hidroliza dizaharidelor și a polimerilor de glucoză cu moleculă mică în monozaharide prin acțiunea enzimelor epiteliului intestinal. Enterocitele de la suprafața vilozităților intestinului subțire conțin patru enzime (*lactază, sucrază, maltază* și *α-dextrinază*) care pot scinda dizaharidele lactoză, sucroză și maltoză, plus alți polimeri de glucoză cu moleculă mică, în monozaharidele constituente. Aceste enzime se află *în interiorul enterocitelor* la nivelul *marginii în perie* formată din microvili, astfel încât dizaharidele sunt digerate atunci când intră în contact cu aceste enterocite.

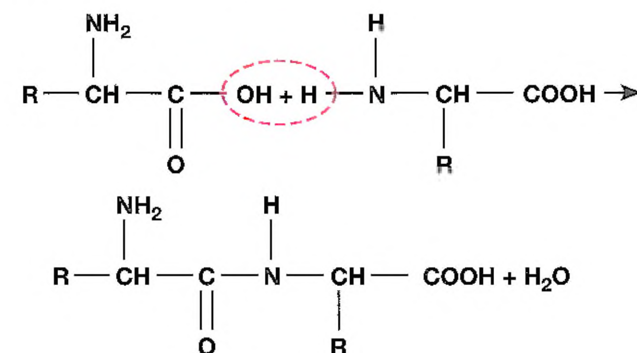
Lactoza este scindată într-o moleculă de *galactoză* și una de *glucoză.* Sucroza este scindată într-o moleculă de *fructoză* și o moleculă de *glucoză.* Maltoza și alți polimeri de glucoză cu moleculă mică sunt scindați în *mai multe molecule de glucoză.* Astfel, toți produșii finali de digestie a glucidelor sunt monozaharide. Toți sunt hidrosolubili și sunt absorbiți imediat în sângele din vena portă.

Într-o alimentație obișnuită care conține mult mai multe amidonuri decât totalul celorlalte glucide, glucoza reprezintă peste 80% din produșii finali de digestie a glucidelor, iar galactoza și fructoza nu depășesc decât rareori 10% fiecare.

Etapele principale ale digestiei glucidelor sunt prezentate pe scurt în **Figura 66-1**.

DIGESTIA PROTEINELOR

Proteinele alimentare. Din punct de vedere al structurii chimice, proteinele alimentare sunt lanțuri lungi de aminoacizi, uniți între ei prin *legături peptidice.* O legătură peptidică tipică arată astfel:



Caracteristicile fiecărei proteine sunt determinate de tipurile de aminoacizi din molecula proteică și de ordonarea secvențială a acestor aminoacizi. Proprietățile fizice și chimice ale diferitelor tipuri de proteine cu funcție importantă în țesuturile organismului sunt detaliate în Capitolul 70.

Digestia proteinelor la nivelul stomacului. *Pepsina,* o enzimă importantă a stomacului, are activitate maximă la un pH cuprins între 2–3 și este inactivă la un pH mai mare de 5. Prin urmare, pentru ca această enzimă să realizeze digestia proteinelor, trebuie ca sucurile gastrice să fie acide. După cum s-a arătat în Capitolul 65, glandele gastrice secretă o cantitate mare de acid clorhidric. Acest acid este secretat de celulele oxintice (parietale) ale glandelor la o valoare a pH-ului de aproximativ 0,8, dar după ce se amestecă cu

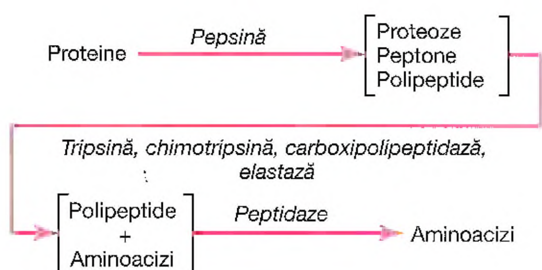


Figura 66-2. Digestia proteinelor

chimul gastric și cu secrețiile celulelor non-oxintice din glandele gastrice, pH-ul ajunge la o valoare medie de 2–3, un nivel de aciditate extrem de favorabil pentru activitatea pepsinei.

Una dintre proprietățile importante ale pepsinei în cadrul digestiei este capacitatea acesteia de a digera *colagenul*, o proteină de tip albuminic asupra căreia celelalte enzime acționează foarte puțin. Colagenul este un constituent important al țesutului conjunctiv intercelular din carne; de aceea, pentru ca enzimele tractului digestiv să penetreze țesuturile animale, este necesară inițial digestia fibrelor de colagen. Prin urmare, la persoanele la care pepsina lipsește din sucul gastric, carnea ingerată este mai puțin penetrată de către enzimele digestive și ca urmare este insuficient digerată.

După cum se arată în **Figura 66-2**, pepsina doar inițiază procesul de digestie a proteinelor, asigurând de obicei numai 10–20% din totalul digestiei proteinelor în proteoze, peptone și câteva polipeptide. Scindarea proteinelor este rezultatul hidrolizei la nivelul legăturilor peptidice dintre aminoacizi.

Mare parte din digestia proteinelor are loc prin acțiunea proteolitică a enzimelor pancreatice. Digestia proteinelor se produce în principal în porțiunea superioară a intestinului subțire, în duoden și în jejun, prin acțiunea proteolitică a enzimelor din secreția pancreatică. Imediat ce au pătruns în intestinul subțire din stomac, produșii parțiali de digestie din alimentele care conțin proteine sunt hidrolizați de enzimele proteolitice principale ale pancreasului: *tripsina*, *chimotripsina*, *carboxipolipeptidaza* și *elastaza*, după cum se observă în **Figura 66-2**.

Atât tripsina cât și chimotripsina scindează moleculele proteice în polipeptide cu lanț scurt. După aceea, carboxipolipeptidaza clivează fiecare aminoacid de la capetele terminale hidroxil ale polipeptidelor. În schimb, *proelastaza* este transformată în *elastază*, enzimă capabilă să digere fibrele de elastină ce fac parte din structura cărnii.

Doar un mic procent de proteine este digerat complet până la aminoacizii constituenți de către sucurile pancreatice. Cele mai multe proteine sunt reduse la stadiul de dipeptide și tripeptide.

Digestia peptidelor prin acțiunea peptidazelor din enterocitele vilozităților intestinului subțire. Ultima etapă de digestie a proteinelor are loc în lumenul intestinal, la nivelul enterocitelor vilozităților intestinului subțire, cu precădere în duoden și în jejun. Aceste celule au o *margine în perie* formată din sute de microvili care proemină la suprafața fiecărei celule. În membrana fiecărui microvil există numeroase *peptidaze* care proemină prin membrană la exterior, acolo unde vin în contact cu sucurile intestinale.

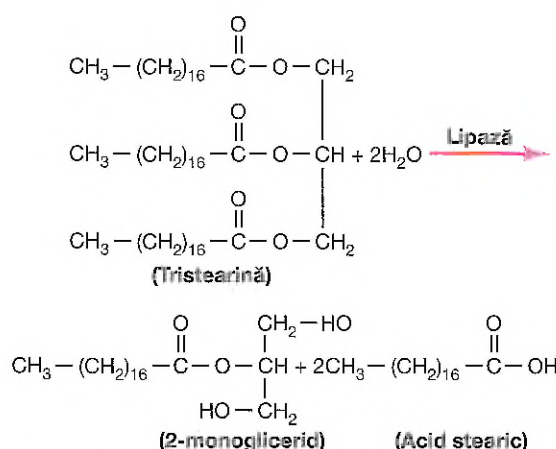


Figura 66-3. Hidroliza grăsimilor neutre catalizată de lipază.

Două tipuri de peptidaze sunt cu precădere importante: *aminopolipeptidaza* și câteva *dipeptidaze*. Acestea scindează unele polipeptide cu lanț lung rămase intacte în tripeptide și dipeptide, iar pe altele în aminoacizi. Aminoacizii, dipeptidele și tripeptidele sunt transportate cu ușurință prin membrana microvililor în interiorul enterocitului.

În final, în citosolul enterocitului se află multe alte peptidaze cu acțiune specifică asupra tipurilor de legături dintre aminoacizi rămase intacte. În câteva minute, practic ultimele dipeptide și tripeptide sunt digerate până la stadiul final de aminoacizi, iar aceștia trec apoi prin polul opus al enterocitului în sânge.

Peste 99% din produșii finali de digestie a proteinelor care sunt absorbiți reprezintă aminoacizi individuali, absorbția peptidelor fiind rară, iar absorbția unor molecule întregi de proteine foarte rară. Chiar și în cantitate redusă, aceste câteva molecule întregi de proteine absorbite pot determina uneori tulburări severe de tip alergic sau imunologic, după cum a fost descris în Capitolul 35.

DIGESTIA LIPIDELOR

Lipidele din alimente. Cele mai abundente lipide din alimentație sunt lipidele neutre, cunoscute și ca *trigliceride*, fiecare moleculă fiind compusă dintr-un nucleu de glicerol și trei lanțuri laterale de acizi grași, după cum se observă în **Figura 66-3**. Lipidele neutre reprezintă unul dintre constituenții fundamentali ai alimentelor de origine animală, dar care se găsește foarte puțin în alimentele de origine vegetală.

Alimentația obișnuită conține și cantități mici de fosfolipide, colesterol și esteri de colesterol. Fosfolipidele și esterii colesterolului conțin acizi grași și ca urmare pot fi considerați tot lipide. În schimb, colesterolul este un compus sterolic care nu conține acizi grași, dar care prezintă unele

dintre proprietățile fizice și chimice ale lipidelor. În plus, el este un derivat lipidic și se metabolizează similar lipidelor. Așadar, din punct de vedere alimentar colesterolul este considerat a fi o moleculă lipidică.

Digestia lipidelor are loc predominant în intestinul subțire. O mică parte din cantitatea de trigliceride este digerată *în stomac* de către *lipaza linguală* secretată de glandele linguale din cavitatea bucală și înghițită odată cu saliva. Cantitatea digerată în acest mod este sub 10% și în general este neglijabilă. În schimb, practic toată digestia lipidelor se produce la nivelul intestinului subțire.

Prima etapă în digestia lipidelor este emulsionarea de către acizii biliari și lecitină. Prima etapă în digestia lipidelor este scindarea fizică a globulelor lipidice în picături lipidice mai mici, astfel încât enzimele digestive hidrosolubile să poată acționa la nivelul suprafeței lor. Acest proces este numit *emulsionarea lipidelor* și începe prin agitarea alimentelor în stomac, pentru amestecarea grăsimilor cu secrețiile gastrice.

Ulterior, mare parte din emulsionare are loc în duoden prin acțiunea bilei, o secreție hepatică în care nu se găsesc enzime digestive. Totuși, bila conține o cantitate mare de săruri biliare, precum și *lecitină*, un fosfolipid. Ambele substanțe, *dar în special lecitina*, sunt foarte importante pentru emulsionarea lipidelor. Porțiunile polare (nivelurile unde se produce ionizarea în apă) ale moleculelor de săruri biliare și de lecitină sunt înalt hidrosolubile, în timp ce restul porțiunilor acestor molecule sunt liposolubile. În acest fel, porțiunile liposolubile ale acestor secreții hepatice se dizolvă în stratul superficial al globulelor lipidice, iar porțiunile polare proemină spre exterior. În schimb, proeminențele polare sunt solubile în lichidele apoase înconjurătoare, ceea ce reduce în mare măsură tensiunea superficială a lipidelor și le mărește solubilitatea.

Când tensiunea superficială a unei particule de lichid non-miscibil este scăzută, prin agitare lichidul non-miscibil poate fi fragmentat în numeroase particule minuscule mult mai ușor decât atunci când tensiunea superficială este mare. În consecință, o funcție importantă a sărurilor biliare și a lecitinei (mai ales a lecitinei) este aceea de a facilita fragmentarea rapidă a particulelor lipidice prin agitarea lor în mediul apos din intestinul subțire. Această acțiune este asemănătoare cu cea a detergenților din componența produselor de curățat casnice pentru îndepărtarea grăsimilor.

Scăderea marcată a diametrului particulelor lipidice ca urmare a agitării lor în intestinul subțire determină creșterea semnificativă a suprafeței lipidice totale. Deoarece diametrul mediu al particulelor lipidice scade sub 1 micron în urma emulsionării din intestinul subțire, suprafața lipidică totală a crescut de 1000 de ori după procesul de emulsionare.

Lipazele sunt compuși hidrosolubili și pot intra în reacție cu particulele lipidice doar la nivelul suprafeței acestora. În consecință, funcția de detergent a sărurilor biliare și a lecitinei este esențială pentru digestia lipidelor.

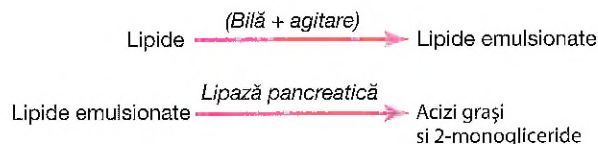


Figura 66-4. Digestia lipidelor.

Trigliceridele sunt digerate de către lipaza pancreatică. Dintre toate enzimele, cea mai importantă pentru digerarea trigliceridelor este *lipaza pancreatică*, prezentă în cantități foarte mari în sucul pancreatic, suficient pentru a digera într-un minut toate trigliceridele cu care intră în reacție. Enterocitele din intestinul subțire conțin și ele lipază, cunoscută drept *lipază intestinală*, dar acțiunea ei nu este de regulă necesară.

Produșii finali ai digestiei lipidice sunt acizii grași liberi. Majoritatea trigliceridelor din alimentație sunt scindate de lipaza pancreatică în *acizi grași liberi* și *2-monogliceride*, după cum se observă în **Figura 66-4**.

Sărurile biliare formează micelii care accelerează digestia lipidelor. Hidroliza trigliceridelor este un proces cu potențial înalt de reversibilitate. În consecință, acumularea monogliceridelor și a acizilor grași liberi în proximitatea lipidelor care sunt digerate ar putea opri reacțiile chimice de digestie. Dar sărurile biliare joacă un alt rol important, acela de a îndepărta monogliceridele și acizii grași liberi din apropierea particulelor lipidice aflate în curs de digestie aproape la fel de repede pe cât acești produși sunt formați. Acest proces se desfășoară în felul următor.

Când sărurile biliare sunt într-o concentrație ridicată în apă, atunci au tendința de a forma *micelii*, care sunt globule cilindrice sau sferice mici, cu diametru de 3–6 nanometri, compuse din 20–40 molecule de săruri biliare. Miceliile se formează deoarece fiecare moleculă de sare biliară este alcătuită dintr-un nucleu sterolic extrem de liposolubil și o grupare polară intens hidrosolubilă. Nucleul sterolic conține porțiunea care trebuie digerată, formând o particulă lipidică mică în centrul unui miceliu în curs de constituire, iar grupările polare ale sărurilor biliare rămân proiectate spre exterior pentru a acoperi suprafața miceliului. Fiindcă aceste grupări polare au sarcină electrică negativă, ele permit dizolvarea întregului miceliu în apa conținută de sucurile digestive și rămânerea lui în soluție stabilă până când lipidele sunt absorbite în sânge.

Miceliile formate din săruri biliare funcționează și ca un vehicul de transport pentru monogliceride și acizi grași liberi (ambii fiind relativ insolubili) la nivelul marginii în perie a celulelor epiteliale intestinale. La acest nivel, monogliceridele și acizii grași liberi sunt absorbiți în sânge, dar sărurile biliare sunt eliberate înapoi în chim pentru a fi utilizate în mod repetat în cadrul acestui proces de transport.

Digestia esterilor de colesterol și a fosfolipidelor. Cea mai mare parte a colesterolului din alimente se află sub formă de esteri, care sunt compuși din colesterol liber și o moleculă de acid gras. Fosfolipidele conțin la rândul lor acizi grași în structura moleculară. Atât esterii colesterolici cât și fosfolipidele sunt hidrolizate de alte două lipaze prezente în secreția pancreatică, cu rolul de a elibera acizii grași. Aceste enzime sunt *colesterol-ester-hidrolaza*, care hidrolizează esterii colesterolici, și *fosfolipaza* A_2, care hidrolizează fosfolipidele.

Miceliile formate din săruri biliare joacă același rol în transportul moleculelor de colesterol liber și al fosfolipidelor, ca și în cazul transportului monogliceridelor și al acizilor grași liberi. Într-adevăr, colesterolul nu poate fi absorbit decât în prezența miceliilor.

PRINCIPIILE FUNDAMENTALE ALE ABSORBȚIEI GASTROINTESTINALE

Pentru a înțelege mai bine principiile fundamentale ale transportului de substanțe prin membranele celulare, se recomandă cititorului recitirea Capitolului 4. Următoarele paragrafe prezintă aspecte particulare ale acestor mecanisme de transport care se desfășoară în timpul absorbției gastrointestinale.

BAZELE ANATOMICE ALE ABSORBȚIEI

Cantitatea totală de lichid care trebuie absorbită zilnic la nivel intestinal este egală cu conținutul lichidian ingerat (aproximativ 1,5 litri) plus lichidul din diferitele secreții gastrointestinale (aproximativ 7 litri), ceea ce înseamnă un total de 8–9 litri. Din această cantitate, mai puțin de 1,5 litri se absoarbe în intestinul subțire, astfel încât doar 1,5 litri străbat valva ileocecală și ajung în colon în fiecare zi.

Stomacul este un segment al tractului gastrointestinal cu capacitate de absorbție redusă deoarece nu conține o membrană absorbtivă cu vilozități iar joncțiunile dintre celulele epiteliale sunt joncțiuni strânse. Doar câteva substanțe înalt liposolubile, precum alcoolul, și unele medicamente, ca aspirina, pot fi absorbite în cantități mici.

Plicile Kerckring, vilozitățile și microvilii cresc suprafața de absorbție de aproape 1000 de ori. **Figura 66-5** arată că suprafața de absorbție a mucoasei intestinului subțire prezintă numeroase pliuri, numite *valvule conivente* (sau *plicile Kerckring*), care cresc aria de absorbție a mucoasei de aproximativ trei ori. Aceste pliuri se extind în formă circulară de-a lungul lumenului intestinal și sunt cu precădere mai dezvoltate în regiunea duodenului și a jejunului, acolo unde proemină pe o înălțime de 8 milimetri în lumen.

De asemenea, pe suprafața epiteliului lumenului intestinului subțire, pe tot traiectul său până la valva ileocecală, se găsesc milioane de *vilozități*. Acestea proemină 1 milimetru deasupra suprafeței mucoasei, după cum se ilustrează în **Figura 66-5**, la suprafața valvulelor conivente, și în **Figura 66-6** în detaliu la nivelul unei singure structuri vilozitare. Vilozitățile sunt dispuse atât de aproape unele de altele în porțiunea proximală a intestinului subțire, încât se află în contact strâns între ele în majoritatea zonelor, însă distribuția lor este mai puțin densă în porțiunea distală a intestinului subțire. Vilozitățile de pe suprafața mucoasei contribuie la mărirea suprafeței de absorbție de încă 10 ori.

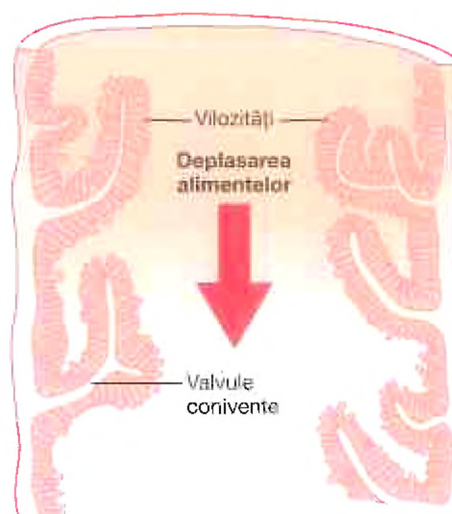


Figura 66-5. Secțiune longitudinală prin intestinul subțire, cu evidențierea valvulelor conivente acoperite de vilozități

Într-un final, fiecare celulă epitelială de tip intestinal din structura unei vilozități prezintă o *margine în perie*, formată din aproximativ 1000 de *microvili* cu o lungime de 1 micron și un diametru de 0,1 microni, care proemină în chimul intestinal. Acești microvili sunt ilustrați în **Figura 66-7** într-o imagine de microscopie electronică. Marginea în perie mărește suprafața de absorbție care intră în contact cu conținutul intestinal de cel puțin 20 de ori.

Astfel, prezența plicilor Kerckring, a vilozităților și a microvililor crește suprafața totală de absorbție a mucoasei de 1000 de ori, care ajunge la 250 de metri pătrați pentru întregul intestin subțire, aproape cât suprafața unui teren de tenis.

Figura 66-6A prezintă structura funcțională a unei vilozități în secțiune longitudinală, evidențiind (1) configurația favorabilă a sistemului vascular pentru absorbția lichidelor și a substanțelor dizolvate în sângele portal și (2) dispunerea *"vasului chilifer central"* pentru absorbția substanțelor în limfă. **Figura 66-6B** prezintă o secțiune transversală printr-o vilozitate intestinală, iar în **Figura 66-7** se observă numeroase *vezicule de pinocitoză* de mici dimensiuni care sunt de fapt porțiuni pensate ale membranelor enterocitelor, formând vezicule cu lichid sechestrate intracelular. Prin acest proces fizic de *pinocitoză* se pot absorbi cantități mici de substanțe.

Din corpul celulei epiteliale se extind în fiecare microvil de la nivelul marginii în perie multiple filamente de actină care se contractă ritmic pentru a realiza o mișcare continuă

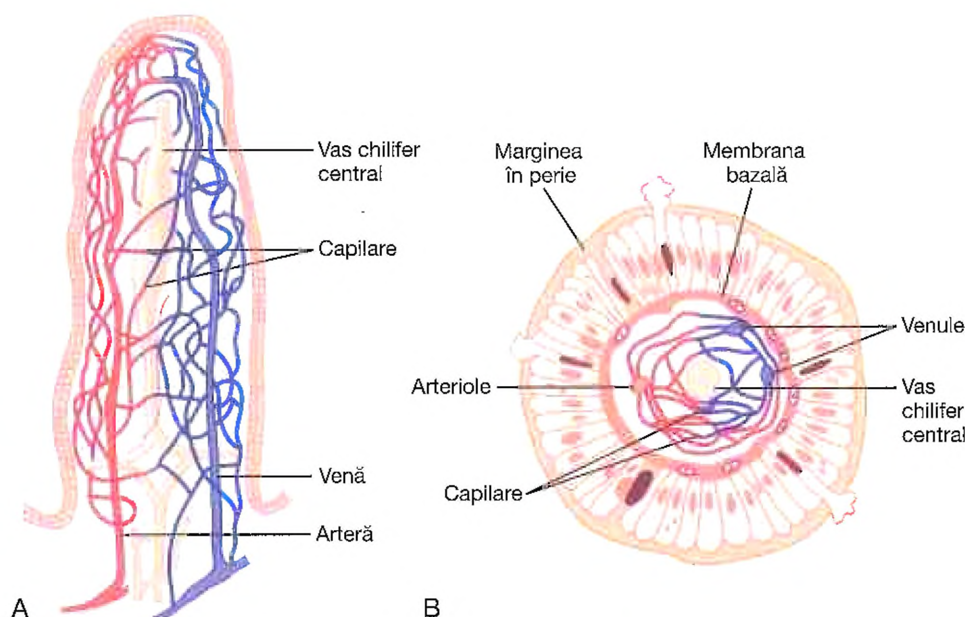


Figura 66-6. Organizarea funcțională a unei vilozități. **A** – secțiune longitudinală, **B** – secțiune transversală care prezintă membrana bazală aflată sub celulele epiteliale și marginea în perie aflată la polul opus al acestor celule.

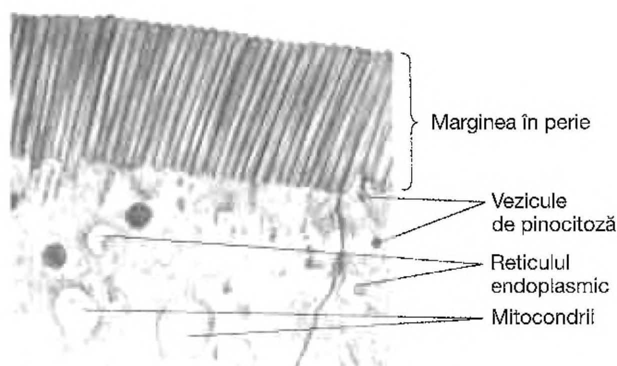


Figura 66-7. Marginea în perie a unei celule epiteliale gastrointestinale, cu evidențierea veziculelor de pinocitoză, a mitocondriilor și a reticulului endoplasmic, aflat imediat sub marginea în perie. *(Prin amabilitatea Dr. William Lockwood.)*

de baleiaj, ceea ce le face să intre permanent în contact cu noi cantități de lichid intestinal.

ABSORBȚIA LA NIVELUL INTESTINULUI SUBȚIRE

În fiecare zi se absorb din intestinul subțire câteva sute de grame de glucide, 100 de grame de lipide sau mai mult, 50–100 de grame de aminoacizi, 50–100 de grame de ioni și 7–8 litri de apă. *Capacitatea* de absorbție zilnică a unui intestin subțire normal este mult mai mare decât atât, până la câteva kilograme de glucide, 500 de grame de lipide, 500–700 de grame de proteine și de cel puțin 20 de litri de apă. Intestinul gros poate absorbi cantități chiar mai mari de apă și de electroliți, dar foarte puține substanțe nutritive.

ABSORBȚIA IZOOSMOTICĂ A APEI

Apa este transportată în întregime prin *difuziune* prin membrana celulelor intestinale. Această difuziune se realizează conform legilor osmozei. Astfel, în momentul în care chimul este diluat suficient, apa se absoarbe prin mucoasa intestinală în sângele de la nivelul vilozităților, aproape în întregime prin osmoză.

În schimb, apa poate fi transportată și în sens opus – din plasmă în chim. Acest tip de transport funcționează în special atunci când sunt eliminate soluții hiperosmotice din stomac în duoden. În câteva minute, o cantitate suficientă de apă este transportată prin osmoză, astfel încât chimul să devină izoosmotic în raport cu plasma.

ABSORBȚIA IONILOR

Sodiul este transportat activ prin membrana intestinală. În medie se secretă zilnic 20–30 de grame de sodiu la nivel intestinal. În plus, o persoană normală are un aport cotidian de 5-8 grame de sodiu. În acest fel, pentru a preveni pierderea sodiului prin materiile fecale, intestinul trebuie să absoarbă zilnic 25-35 de grame de sodiu, ceea ce înseamnă a șaptea parte din cantitatea totală de sodiu din organism.

De fiecare dată când se pierd cantități mari de secreții intestinale, așa cum se întâmplă în caz de diaree severă, rezervele de sodiu din organism pot scădea uneori atât de mult încât să atingă un nivel fatal. În mod normal, mai puțin de 0,5% din sodiul intestinal se pierde zilnic pe cale fecală, deoarece este rapid absorbit prin mucoasa intestinală. Sodiul joacă și un rol important în facilitarea absorbției glucidelor și a aminoacizilor, după cum se va explica în cele ce urmează.

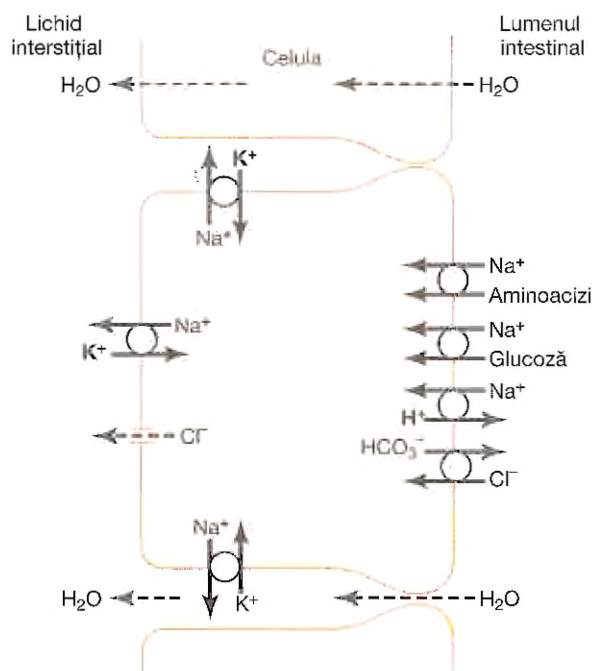


Figura 66-8. Absorbția de sodiu, clor, glucoză și aminoacizi prin epiteliul intestinal. Se observă și absorbția osmotică a apei (apa "urmează" sodiul prin membrana epitelială).

Mecanismul principal al absorbției sodiului din intestin este ilustrat în **Figura 66-8**. Principiile acestui mecanism sunt prezentate în Capitolul 4 și sunt practic aceleași ca în absorbția sodiului din vezica biliară și din tubii renali, aspecte discutate în Capitolul 28.

Absorbția sodiului se realizează prin transportul activ al sodiului din interiorul celulelor epiteliale prin membrana bazală și prin pereții laterali ai acestor celule, în spațiile paracelulare. Transportul activ se desfășoară conform legilor binecunoscute: necesită consum de energie, iar procesele energetice sunt catalizate de adenozin trifosfataza (ATP-ază) din membrana celulară (*vezi* Capitolul 4). O parte din sodiu se absoarbe împreună cu ionii de clor. De fapt, ionii de clor încărcați negativ sunt deplasați pasiv de sarcinile electrice pozitive ale ionilor de sodiu.

Transportul activ de sodiu prin membranele bazolaterale ale celulelor reduce concentrația intracelulară de sodiu la o valoare mică, de aproximativ 50 mEq/L. Deoarece în chim concentrația uzuală a sodiului este de 142 mEq/L (aproape egală cu nivelul plasmatic), sodiul se deplasează, conform acestui gradient electrochimic redus, din chim în citoplasma celulelor epiteliale, prin marginea în perie a acestora. Sodiul este de asemenea deplasat prin mecanism de tip co-transport, prin marginea în perie, de către proteine transportoare specifice, anume (1) co-transportorul sodiu–glucoză, (2) co-transportorii sodiu-aminoacizi și (3) transportorul sodiu–hidrogen. Acești transportori au același mecanism de funcționare ca cei din tubii renali, descris în Capitolul 28, dar permit transportul unei cantități mai mari de ioni de sodiu de către celulele epiteliale în lichidul interstițial și în spațiile paracelulare. În același timp, acești transportori realizează absorbția activă secundară a glucozei și a aminoacizilor, proces asigurat de pompa activă sodiu-potasiu (ATP-aza Na^+-K^+) din membrana bazolaterală.

Osmoza apei. Următoarea etapă în procesul de transport este osmoza apei pe căile transcelulară și paracelulară. Această osmoză se produce datorită unui gradiet osmotic mare creat de concentrațiile ionice crescute din spațiul paracelular. Cea mai mare parte a osmozei se realizează prin joncțiunile strânse dintre marginile apicale ale celulelor epiteliale (calea paracelulară), iar o parte însemnată se realizează și prin celulele propriu-zise (calea transcelulară). Osmoza apei generează un flux de lichid în spațiile paracelulare și în final în vasele sangvine de la nivelul vilozităților.

Aldosteronul mărește semnificativ absorbția sodiului. Când organismul este deshidratat, aldosteronul este secretat în cantitate mare de corticala glandelor suprarenale. În decurs de 1–3 ore, aldosteronul activează suplimentar mecanismele enzimatice și de transport care reglează absorbția sodiului prin epiteliul intestinal. Absorbția crescută a sodiului determină la rândul ei creșterea absorbției ionilor de clor, a apei și a altor substanțe.

Efectul pe care aldosteronul îl exercită este important mai ales la nivelul colonului, fiindcă nu permite pierderea de clorură de sodiu prin materiile fecale, ci doar a unor cantități reduse de apă. Așadar, funcția aldosteronului în tractul intestinal este asemănătoare cu aceea pe care o are la nivelul tubilor renali, contribuind la conservarea clorurii de sodiu și a apei în organism în caz de deshidratare.

Absorbția ionilor de clor în intestinul subțire. În porțiunea superioară a intestinului subțire ionii de clor se absorb rapid, în principal prin difuziune (absorbția ionilor de sodiu prin epiteliu creează electronegativitate în chim și electropozitivitate în spațiile paracelulare dintre celulele epiteliale). Ulterior, ionii de clor se deplasează conform acestui gradient electrochimic, "urmând" ionii de sodiu. Clorul este absorbit și de la nivelul ileonului și al colonului printr-un transportor clor-bicarbonat prezent la nivelul marginii în perie. Clorul va părăsi celula prin canalele de clor din membrana bazolaterală.

Absorbția ionilor bicarbonat în duoden și în jejun. Frecvent, cantități mari de ioni bicarbonat trebuie să fie reabsorbite din porțiunea superioară a intestinului subțire, deoarece un procent mare a fost eliminat în duoden, atât prin secreția pancreasului, cât și prin bilă. Ionii bicarbonat sunt absorbiți în mod indirect după cum urmează: când ionii de sodiu sunt absorbiți, cantități reduse de ioni de hidrogen sunt secretate în lumenul digestiv, la schimb cu ioni de sodiu. La rândul lor, ionii de hidrogen se combină cu ionii bicarbonat pentru a forma acid carbonic (H_2CO_3), care ulterior disociază în apă și dioxid de carbon. Apa rămâne în chimul intestinal, dar dioxidul de carbon este absorbit imediat în sânge și

ulterior expirat prin plămâni. Acest proces este numit "absorbția activă a ionilor bicarbonat". Este același mecanism care se desfășoară la nivelul tubilor renali.

Secreția ionilor bicarbonat și absorbția ionilor de clor în ileon și în colon. Celulele epiteliale de pe suprafața vilozităților din ileon, precum și cele de pe suprafața mucoasei colonului, au capacitatea specială de a secreta ioni bicarbonat la schimb cu ionii de clor (*vezi* **Figura 66-8**). Acest proces este important deoarece furnizează ioni bicarbonat a căror alcalinitate neutralizează produșii acizi rezultați prin metabolismul bacteriilor din intestinul gros.

Secreția în exces a ionilor de clor, de sodiu și a apei din epiteliul intestinului gros în anumite tipuri de diaree. Celule epiteliale nediferențiate care se divid continuu pentru a forma noi celule epiteliale se află în profunzimea spațiilor dintre pliurile epiteliului intestinal. Aceste celule epiteliale nou formate se deplasează la exteriorul suprafețelor lumenului intestinal. Atât timp cât încă se află în profunzimea pliurilor, celulele epiteliale secretă clorură de sodiu și apă în lumen. Această secreție este reabsorbită de celulele epiteliale diferențiate la exteriorul pliurilor, în acest fel asigurându-se circulația apei necesară pentru absorbția produșilor de digestie intestinală.

Toxina holerică precum și ale tipuri de toxine bacteriene pot stimula secreția de la nivelul pliurilor epiteliale atât de mult, încât această secreție depășește capacitatea de absorbție, ducând uneori la pierderea zilnică a 5–10 litri de apă și de clorură de sodiu prin *diaree*. În decurs de 1–5 zile, această pierdere lichidiană poate duce la agravarea stării bolnavului și chiar la decesul acestuia.

Secreția extremă din diaree este declanșată de pătrunderea unei subunități a toxinei holerice în interiorul celulelor epiteliale. Această subunitate stimulează formarea în exces de adenozin monofosfat ciclic (AMPc) care determină deschiderea a numeroase canale de clor, permițând clorului să treacă rapid din interiorul celulelor în criptele intestinale. La rândul său, acest fenomen activează o pompă de sodiu care pompează ionii de sodiu în cripte, acolo unde s-au acumulat ionii de clor. În final, excesul de clorură de sodiu produce osmoza în exces a apei din sânge creând un flux rapid de lichid, proporțional cu clorura de sodiu. Acest lichid abundent va îndepărta majoritatea bacteriilor și este foarte important în combaterea bolii, dar într-o cantitate prea mare poate dăuna prin deshidratarea severă a întregului organism pe care o provoacă. În majoritatea cazurilor, viața unui pacient cu holeră poate fi salvată prin administrarea unor cantități mari de soluție de clorură sodică, în măsură să compenseze pierderile.

Absorbția activă a calciului, fierului, potasiului, magneziului și fosfatului. Ionii de calciu sunt absorbiți activ în sânge, în special la nivelul duodenului, iar cantitatea de ioni de calciu absorbită este controlată strict cu scopul de a asigura necesarul zilnic de calciu al organismului. Unul din factorii importanți care controlează absorbția calciului este *parathormonul*, secretat de glandele paratiroide, iar un altul este *vitamina D*. Parathormonul activează vitamina D, iar vitamina D activată crește semnificativ absorbția calciului. Aceste efecte sunt detaliate în Capitolul 80.

Ionii de fier sunt de asemenea absorbiți activ din intestinul subțire. Mecanismele de absorbție a fierului și reglarea acestei absorbții în raport cu necesarul de fier al organismului, mai ales pentru sinteza hemoglobinei, sunt subiecte abordate în Capitolul 33.

Potasiul, magneziul, fosfatul și probabil și mulți *alți ioni* pot fi absorbiți activ prin mucoasa intestinală. În general, ionii monovalenți sunt absorbiți cu ușurință și în cantități mai mari. În schimb, ionii bivalenți sunt de obicei absorbiți în cantitate mică. De exemplu, absorbția maximă a ionilor de calciu reprezintă doar 1/50 din valoarea absorbției normale a ionilor de sodiu. Din fericire, organismul are nevoie de cantități zilnice mici de ioni bivalenți.

ABSORBȚIA SUBSTANȚELOR NUTRITIVE

Glucidele sunt absorbite în principal sub formă de monozaharide

Aproape toate glucidele se absorb sub formă de monozaharide, doar o mică parte fiind absorbită sub formă de dizaharide și aproape deloc sub formă de compuși glucidici cu moleculă mai mare. Dintre monozaharide, *glucoza* este absorbită în cantitatea cea mai mare, reprezentând peste 80% din toate glucidele absorbite. Motivul acestui procent ridicat este acela că glucoza reprezintă produsul final de digestie al celor mai abundente surse alimentare de glucide: amidonurile. Restul de 20% din monozaharidele absorbite este alcătuit aproape în întregime din *galactoză* și *fructoză* – prima provenind din lapte, iar a doua din zahărul de trestie.

Practic toate monozaharidele sunt absorbite printr-un proces de transport activ secundar. Pentru început se va discuta absorbția glucozei.

Glucoza este absorbită printr-un mecanism de co-transport cu sodiul. În absența transportului sodiului prin membrana celulelor intestinale, practic glucoza nu poate fi absorbită deloc deoarece absorbția glucozei se produce printr-un mecanism de co-transport activ cu ionii de sodiu (*vezi* **Figura 66-8**).

Transportul sodiului prin membrana intestinală se face în două etape. Prima etapă constă în transportul activ al ionilor de sodiu prin membrana bazolaterală a celulelor epiteliale intestinale în lichidul interstițial, reducând astfel concentrația de sodiu din celulele epiteliale. În a doua etapă, scăderea concentrației de sodiu din celule antrenează deplasarea sodiului din lumenul intestinal prin marginea în perie a celulelor epiteliale în interiorul acestora, printr-un mecanism de *transport activ secundar*. Altfel spus, un ion de sodiu se combină cu *o proteină transportoare*, dar această proteină nu va transporta sodiul în celula epitelială până când nu se combină și cu alte substanțe specifice, precum glucoza. Glucoza intestinală se combină simultan cu aceeași proteină

transportoare, iar atât ionul de sodiu cât și molecula de glucoză sunt apoi transportate împreună în interiorul celulei. În acest fel, concentrația scăzută a sodiului intracelular atrage după sine sodiul spre interior și, în același timp, și glucoza. În interiorul celulei epiteliale, alte proteine de transport și enzime realizează difuziunea facilitată a glucozei prin membranele bazolaterale în spațiul paracelular și de aici în sânge.

Rezumând, transportul activ inițial al sodiului prin membranele bazolaterale ale celulelor epiteliale intestinale este factorul care asigură forța necesară de deplasare a glucozei prin membranele celulare.

Absorbția altor monozaharide. Galactoza este transportată printr-un mecanism similar cu cel al glucozei. În schimb, transportul fructozei nu se face prin mecanism de co-transport cu sodiul. Fructoza este transportată prin difuziune facilitată prin epiteliul intestinal și nu este cuplată cu transportul sodiului.

Mare parte din fructoză este fosforilată în momentul pătrunderii în celulă. Apoi este convertită în glucoză și transportată, în cele din urmă, sub formă de glucoză în sânge. Deoarece mecanismul nu este unul de co-transport cu sodiul, rata de transport a fructozei este aproximativ egală cu jumătate din rata de transport a glucozei sau a galactozei.

Absorbția proteinelor sub formă de dipeptide, tripeptide și aminoacizi

După cum s-a precizat anterior, după digestia lor, proteinele sunt absorbite prin membranele celulelor epiteliale din lumenul intestinal sub formă de dipeptide, tripeptide și câțiva aminoacizi liberi. Energia necesară acestui transport este furnizată în mare parte printr-un mecanism de co-transport cu sodiul, în același mod în care se produce co-transportul glucozei cu sodiul. Anume, multe dintre moleculele de peptide și de aminoacizi se leagă, la nivelul microvililor din membrana celulei, de o proteină de transport specială care trebuie să lege și sodiul pentru a putea avea loc transportul respectiv. După legare, ionul de sodiu se deplasează conform gradientului electrochimic în interiorul celulei, atrăgând după sine un aminoacid sau o peptidă. Acest proces se numește *co-transportul* (sau *transportul activ secundar*) *aminoacizilor și al peptidelor* (vezi **Figura 66-8**). Există câțiva aminoacizi care nu necesită acest tip de co-transport, ci sunt deplasați printr-o proteină transportoare specială din membrana celulară, în același fel în care este transportată și fructoza, prin difuzie facilitată.

Au fost identificate cel puțin cinci tipuri de proteine transportoare pentru aminoacizi și peptide la nivelul membranei celulelor epiteliale intestinale. Această multitudine de proteine transportoare este necesară din cauza diferitelor proprietăți de legare a aminoacizilor și a peptidelor.

Absorbția lipidelor

În acest capitol s-a indicat faptul că atunci când lipidele sunt digerate și formează monogliceride sau acizi grași liberi, ambii produși finali de digestie se dizolvă mai întâi în porțiunile centrale de natură lipidică a *miceliilor biliare*. Deoarece molecula acestor micelii are diametrul de numai 3–6 nanometri și exteriorul lor este încărcat electric, ele sunt solubile în chim. În această formă, monogliceridele și acizii grași liberi sunt transportați la suprafața microvililor din marginea în perie a celulelor intestinale și pătrund apoi în recesurile dintre microvilii care au mișcări de baleiaj. La acest nivel, atât monogliceridele cât și acizii grași difuzează imediat din micelii către interiorul celulelor, fapt posibil datorită solubilității lipidelor în membrana celulelor epiteliale. Astfel, miceliile biliare rămân în chim unde își continuă rolul de a absorbi monogliceride și acizi grași.

În consecință, miceliile îndeplinesc o funcție de transport foarte importantă pentru absorbția lipidelor. În prezența unei cantități mari de micelii biliare, aproximativ 97% din lipide sunt absorbite. În absența miceliilor biliare, se pot absorbi doar 40-50% din lipide.

După ce au pătruns în celula epitelială, acizii grași și monogliceridele sunt preluate de reticulul endoplasmic neted. La acest nivel sunt folosite în principal pentru a forma noi trigliceride, care sunt apoi eliberate sub formă de chilomicroni prin polul bazal al celulei epiteliale, circulând ascendent prin ductul toracic limfatic, până în sânge.

Absorbția directă a acizilor grași în sângele portal. Cantități reduse de acizi grași cu lanț scurt și mediu, de exemplu cei proveniți din grăsimile din unt, sunt absorbite direct în sângele portal fără să mai fie transformate în trigliceride, și absorbite pe cale limfatică. Motivul pentru care există această diferență între absorbția acizilor grași cu lanț scurt și a celor cu lanț lung constă în faptul că acizii grași cu lanț scurt au hidrosolubilitate mai mare și majoritatea nu se transformă în trigliceride la nivelul reticulului endoplasmic. Acest fenomen permite difuziunea directă a acestor acizi cu lanț scurt din celulele epiteliale ale intestinului în sângele capilar din vilozitățile intestinale.

ABSORBȚIA ÎN INTESTINUL GROS: FORMAREA MATERIILOR FECALE

În mod obișnuit, aproximativ 1500 de mililitri de chim trec zilnic prin valva ileocecală în intestinul gros. Cea mai mare parte a apei și electroliților din chim este absorbită în colon, rămânând mai puțin de 100 de mililitri de lichid care se va elimina prin materiile fecale. În principiu ionii sunt absorbiți aproape în totalitate, astfel încât rîmân numai 1–5 mEq/L de ioni de sodiu și de clor care vor fi eliminați prin materiile fecale.

Cea mai mare parte a absorbției din intestinul gros se produce în jumătatea proximală, această porțiune numindu-se *colonul de absorbție*, în timp ce colonul distal are rolul de a stoca materiile fecale până când se poate realiza excreția, fiind denumit *colon de stocare.*

Absorbția și secreția de electroliți și apă. Mucoasa intestinului gros, similar mucoasei intestinului subțire, are capacitate mare de a absorbi activ sodiul, iar gradientul electrochimic generat prin absorbția sodiului determină și absorbția clorului. Joncțiunile strânse dintre celulele epiteliale de la nivelul intestinului gros sunt mult mai înguste decât cele din intestinul subțire. Această proprietate este foarte importantă pentru a împiedica difuziunea în sens invers a ionilor prin aceste joncțiuni, permițând mucoasei colonului să absoarbă aproape în totalitate ionii de sodiu, cu alte cuvinte împotriva unui gradient de concentrație mult mai ridicat, comparativ cu intestinul subțire. Această situație se întâlnește în special când sunt produse cantități însemnate de aldosteron, deoarece aldosteronul crește semnificativ capacitatea de transport a sodiului.

În plus, așa cum se întâmplă în porțiunea distală a intestinului subțire, mucoasa *intestinului gros secretă ioni de bicarbonat* și simultan absoarbe un număr egal de ioni de clor printr-un proces de transport la schimb care a fost deja descris. Bicarbonatul ajută la neutralizarea produșilor finali acizi rezultați din metabolismul bacterian din colon.

Absorbția ionilor de sodiu și de clor creează un gradient osmotic la nivelul mucoasei intestinului gros, care va determina absorbția apei.

Capacitatea maximă de absorbție a intestinului gros. Colonul poate absorbi maxim 5–8 litri de lichid și electroliți în fiecare zi. Când cantitatea de lichid care pătrunde prin valva ileocecală sau prin secreția intestinului gros depășește capacitatea de absorbție, excesul va fi excretat prin materiile fecale sub formă de diaree. După cum s-a descris mai sus, toxina holerică și toxinele anumitor bacterii patogene induc la nivelul criptelor din ileonul terminal și intestinul gros secreția unei cantități de 10 litri de lichid sau mai mult în fiecare zi, provocând diaree severă care uneori poate fi letală.

Activitatea bacteriană din colon. *Numeroase bacterii, în special bacilii din intestinul gros, sunt prezente în mod normal la nivelul colonului proximal (de absorbție).* Aceste bacterii pot digera cantități mici de celuloză, asigurând în acest fel câteva calorii utile pentru organism. La animalele ierbivore acest tip de energie este importantă, dar importanța ei pentru ființa umană este neglijabilă.

Alte substanțe rezultate în urma activității bacteriene sunt vitamina K, vitamina B_{12}, tiamina, riboflavina și diferite gaze care constituie *conținutul gazos* al colonului, precum dioxidul de carbon, hidrogen gazos și metan. Vitamina K formată prin metabolism bacterian este deosebit de importantă deoarece nivelul acestui vitamine în alimentația zilnică este insuficient pentru menținerea unei coagulări sangvine adecvate.

Compoziția materiilor fecale. Materiile fecale conțin trei sferturi *apă* și un sfert *materie solidă* alcătuită din 30% *bacterii moarte*, 10–20% *lipide*, 10–20% *material anorganic*, 2-3% *proteine* și 30% *reziduuri nedigerate* din alimente și din constituenții uscați ai sucurilor digestive, precum pigmenții biliari și detritus celular. Culoarea maronie a materiilor fecale este dată de *stercobilină* și *urobilină*, derivați ai bilirubinei. Mirosul este determinat în principal de produșii rezultați din activitatea bacteriană. Acești produși diferă de la un individ la altul și depind de flora bacteriană proprie și de alimentele ingerate. Produșii propriu-ziși care emană miros sunt *indolul*, *scatolul*, *mercaptanii* și *hidrogenul sulfurat*.

Bibliografie

Abumrad NA, Davidson NO: Role of the gut in lipid homeostasis. Physiol Rev 92:1061, 2012.

Bachmann O, Juric M, Seidler U, et al: Basolateral ion transporters involved in colonic epithelial electrolyte absorption, anion secretion and cellular homeostasis. Acta Physiol (Oxf) 201:33, 2011.

Black DD: Development and physiological regulation of intestinal lipid absorption. I. Development of intestinal lipid absorption: cellular events in chylomicron assembly and secretion. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 293:G519, 2007.

Bröer S: Amino acid transport across mammalian intestinal and renal epithelia. Physiol Rev 88:249, 2008.

Bröer S: Apical transporters for neutral amino acids: physiology and pathophysiology. Physiology (Bethesda) 23:95, 2008.

Bronner F: Recent developments in intestinal calcium absorption. Nutr Rev 67:109, 2009.

Hui DY, Labonté ED, Howles PN: Development and physiological regulation of intestinal lipid absorption. III. Intestinal transporters and cholesterol absorption. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 294:G839, 2008.

Iqbal J, Hussain MM: Intestinal lipid absorption. Am J Physiol Endocrinol Metab 296:E1183, 2009.

Kopic S, Geibel JP: Gastric acid, calcium absorption, and their impact on bone health. Physiol Rev 93:189, 2013.

Kunzelmann K, Mall M: Electrolyte transport in the mammalian colon: mechanisms and implications for disease. Physiol Rev 82:245, 2002.

Rothman S, Liebow C, Isenman L: Conservation of digestive enzymes. Physiol Rev 82:1, 2002.

Seidler UE: Gastrointestinal HCO_3^- transport and epithelial protection in the gut: new techniques, transport pathways and regulatory pathways. Curr Opin Pharmacol 13:900, 2013.

Williams KJ: Molecular processes that handle—and mishandle—dietary lipids. J Clin Invest 118:3247, 2008.

Wright EM, Loo DD, Hirayama BA: Biology of human sodium glucose transporters. Physiol Rev 291:733, 2011.



CAPITOLUL 67

Fiziologia afecțiunilor gastrointestinale

Tratamentul eficient al majorității afecțiunilor gastrointestinale depinde de cunoașterea elementelor esențiale de fiziologie gastrointestinală. Scopul acestui capitol este acela de a prezenta câteva tipuri de disfuncții gastrointestinale care au cauze sau consecințe fiziologice speciale.

Tulburări ale deglutiției și ale esofagului

Paralizia structurilor nervoase implicate în deglutiție. Leziunile nervilor cranieni trigemen, glosofaringian sau vag pot provoca paralizia unor componente importante din cadrul mecanismului de deglutiție. În plus, unele boli precum *poliomielita* sau *encefalita* pot afecta deglutiția normală prin lezarea centrului deglutiției din trunchiul cerebral. Paralizia mușchilor care realizează deglutiția se întâlnește în *distrofia musculară* sau în boli cu afectarea transmiterii neuromusculare a impulsurilor nervoase, precum *miastenia gravis* sau *botulism*.

Când mecanismul deglutiției este afectat parțial sau complet, disfuncțiile care pot apărea includ (1) suprimarea totală a mecanismelor de producere a deglutiției, (2) închiderea deficitară a glotei, alimentele ajungând în plămâni în loc să ajungă în esofag, (3) acțiunea insuficientă a palatului moale și a uvulei de a închide orificiile nazale posterioare, astfel încât alimentele refluează în cavitatea nazală în timpul deglutiției.

Una dintre situațiile în care se poate produce paralizia severă a mecanismului de deglutiție apare în cazul pacienților aflați sub anestezie profundă. Pe masa de operație, pacientul poate avea uneori vărsături în cantitate mare care ajung din stomac în faringe; apoi în loc să înghită din nou conținutul respectiv, acesta va fi aspirat în trahee deoarece anestezicul a blocat mecanismul reflex al deglutiției. Astfel, unii din acești pacienți pot deceda prin înecare cu conținutul regurgitat.

Acalazia și megaesofagul. *Acalazia* este o afecțiune în care sfincterul esofagian inferior nu se mai relaxează în timpul deglutiției. Ca urmare, alimentele pătrunse în esofag nu reușesc să treacă din esofag în stomac. Studii de patologie au indicat prezența unor leziuni nervoase ale plexului mienteric din cele două treimi inferioare ale esofagului. În consecință, musculatura esofagului inferior rămâne contractată spastic, iar plexul mienteric își pierde capacitatea de a transmite impulsuri de "relaxare receptivă" a sfincterului gastroesofagian pe măsură ce alimentele ajung la nivelul acestui sfincter în timpul deglutiției.

Când acalazia devine severă, alimentele aflate în esofag nu pot fi evacuate în stomac timp de mai multe ore, în condițiile în care golirea normală durează câteva secunde. După luni și ani de evoluție a tulburării, esofagul devine exagerat de mărit până când poate depozita 1 litru de conținut alimentar, astfel încât prezintă susceptibilitate la infecții frecvente în perioadele îndelungate de stază esofagiană. Infecția poate produce ulcerarea mucoasei esofagiene, determinând apariția durerii retrosternale sau chiar ruptură esofagiană și deces. Se pot obține ameliorări prin lărgirea porțiunii inferioare a esofagului cu ajutorul unui balon umflat cu aer prin capătul unui tub esofagian. Medicamentele antispastice, care relaxează musculatura netedă, pot fi de asemenea utile.

Afecțiuni ale stomacului

Gastrita – inflamația mucoasei gastrice

Gastrita cronică ușoară sau moderată este des întâlnită în populația generală, mai ales la adulții de vârstă medie.

Inflamația care apare în gastrită poate fi numai superficială și în consecință nu foarte periculoasă, sau poate ajunge în profunzimea mucoasei gastrice, în unele cazuri cronice determinând atrofia completă a mucoasei. În câteva situații, gastrita poate fi acută sau severă, cu excoriații ulcerative ale mucoasei gastrice, induse de secrețiile peptice.

Studiile demonstrează că în majoritatea cazurilor gastrita este produsă de o infecție bacteriană cronică a mucoasei gastrice. În acest caz, tratamentul antibacterian susținut are rezultate bune.

În plus, există unele substanțe iritante care după au fost ingerate pot avea acțiune distructivă asupra barierei de mucus cu rol protector gastric, respectiv asupra glandelor gastrice și joncțiunilor strânse dintre celulele epiteliale gastrice, provocând frecvent gastrită acută sau cronică severă. Două astfel de substanțe folosite frecvent și în exces sunt *alcoolul* și *aspirina*.

Leziunile barierei gastrice în gastrită. Absorbția substanțelor nutritive direct din stomac este de regulă un proces de intensitate redusă. Două trăsături specifice stau la baza acestui nivel scăzut de absorbție: (1) un epiteliu format din celule mucoase rezistente care secretă un mucus vâscos și aderent și (2) prezența joncțiunilor strânse între

celulele epiteliale adiacente. Aceste două trăsături împreună cu alte obstacole în calea absorbției gastrice sunt numite colectiv "bariera gastrică".

Fiziologic, bariera gastrică este suficient de rezistentă la difuziune, astfel încât și concentrațiile mari de hidrogen din sucul gastric, în medie de 100.000 de ori mai mari decât concentrația din plasmă, difuzează foarte rar prin stratul de mucus până la nivelul mucoasei propriu-zise. În cazul gastritei, permeabilitatea barierei este crescută semnificativ. Ionii de hidrogen difuzează prin epiteliul gastric, perturbă mecanismele fiziologice și creează un cerc vicios prin care se produc leziuni ale mucoasei gastrice și atrofia acesteia. Mucoasa ajunge să fie expusă acțiunii digestive a enzimelor peptice, și astfel apar leziunile specifice din *ulcerul gastric*.

Gastrita cronică poate duce la atrofie gastrică și scăderea secrețiilor gastrice

La mulți bolnavi care suferă de gastrită cronică, mucoasa gastrică se atrofiază progresiv până când secreția digestivă a glandelor gastrice devine extrem de redusă sau chiar nu se mai produce. Se presupune, de asemenea, că unii bolnavi dezvoltă o reacție autoimună împotriva mucoasei gastrice, care are drept rezultat tot atrofia gastrică. Dispariția secrețiilor gastrice pe fondul atrofiei determină *aclorhidrie* și uneori *anemie pernicioasă*.

Aclorhidria (și hipoclorhidria). *Aclorhidria* definește faptul că stomacul nu mai are capacitatea de a secreta acid clorhidric. Diagnosticul se stabilește atunci când pH-ul secreției gastrice nu scade sub 6,5 în urma unei stimulări maximale. *Hipoclorhidria* semnifică diminuarea secreției acide. Când nu mai are loc secreția de acid gastric, secreția de pepsină este de asemenea absentă. Chiar și dacă ar exista secreție de pepsină, lipsa acidului i-ar împiedica exercitarea funcției, deoarece pepsina este activă doar în mediu acid.

Anemia pernicioasă poate apărea ca urmare a atrofiei gastrice. De regulă, anemia pernicioasă apare frecvent în contextul atrofiei gastrice și al aclorhidriei. Secrețiile gastrice normale conțin o glicoproteină numită *factor intrinsec*, produs de aceleași celule parietale care secretă și acid clorhidric. Factorul intrinsec este necesar pentru absorbția vitaminei B_{12} la nivelul ileonului. Factorul intrinsec se combină cu vitamina B_{12} în stomac și o protejează de acțiunea digestivă pe măsură ce ajunge în intestinul subțire. Apoi, atunci când complexul factor intrinsec–vitamina B_{12} ajunge în ileonul terminal, factorul intrinsec se leagă de receptorii de pe suprafața celulelor epiteliului și face posibilă absorbția vitaminei B_{12}.

În absența factorului intrinsec, doar 1/50 din cantitatea de vitamină B_{12} se absoarbe. În plus, dacă factorul intrinsec lipsește, vitamina B_{12} din alimentație nu este preluată de organism în cantități adecvate, pentru a-și îndeplini funcțiile în procesele de diferențiere a hematiilor tinere la nivelul măduvei osoase. Consecința va fi instalarea *anemiei pernicioase*. Aceste procese sunt prezentate în detaliu în Capitolul 33.

Ulcerul peptic

Ulcerul peptic reprezintă o zonă excoriată a mucoasei gastrice sau intestinale care apare în principal din cauza acțiunii digestive a sucului gastric sau a secrețiilor intestinului subțire. **Figura 67-1** arată zonele tractului gastrointestinal în care ulcerele peptice apar cel mai frecvent, pe primul loc fiind zona de câțiva centimetri din jurul pilorului. În plus, ulcerele peptice apar foarte des pe curbura mică a porțiunii antrale a stomacului și, mult mai rar, în porțiunea inferioară a esofagului, unde sucurile gastrice reflueează adesea. De asemenea, un tip de ulcer peptic numit *ulcer marginal* apare frecvent în locul în care s-a format o comunicare chirurgicală prin gastro-jejunostomie între stomac și jejun.

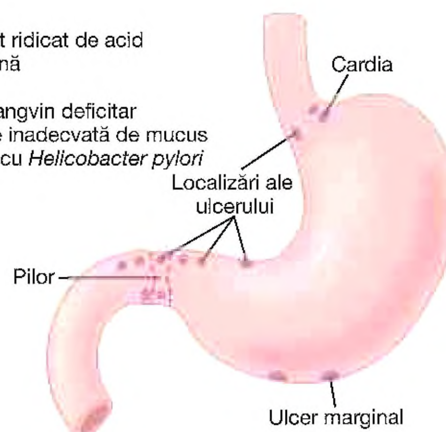


Figura 67-1. Ulcer peptic.

Cauza principală a ulcerației peptice. Cauza obișnuită a ulcerației peptice este un dezechilibru între rata de secreție a sucului gastric și gradul de protecție conferit de (1) bariera formată de mucoasa gastroduodenală și (2) neutralizarea acidului gastric de către sucurile duodenale. În mod normal, toate zonele expuse acțiunii sucului gastric conțin foarte multe glande mucoase, începând cu glandele mucoase compuse din porțiunea inferioară a esofagului și celulele mucoase care căptușesc mucoasa gastrică, apoi continuând cu celulele mucoase de la nivelul colului glandelor gastrice, cu glandele pilorice profunde care secretă preponderent mucus și terminând cu glandele Brunner din porțiunea superioară a duodenului care secretă mucus alcalin.

În plus față de acțiunea protectoare a mucusului, duodenul este protejat și de *alcalinitatea secrețiilor intestinului subțire*. Foarte importantă în acest sens este secreția pancreatică în care predomină bicarbonatul de sodiu pentru neutralizarea acidului clorhidric din sucul gastric, inactivând pepsina și prevenind digestia mucoasei. Mai mult, cantități mari de ioni bicarbonat sunt furnizate de (1) secrețiile glandelor Brunner din primii centimetri ai peretelui duodenal și (2) bila formată în ficat.

În final, neutralizarea completă a sucurilor gastrice se realizează prin două mecanisme de control tip feedback:

1. Când în duoden pătrund cantități excesive de acid, acesta inhibă secreția gastrică și peristaltismul gastric atât prin reflexe nervoase cât și prin feedback hormonal de la nivelul duodenului, reducând rata de golire a stomacului.
2. Prezența acidului în intestinul subțire duce la eliberarea *secretinei* din mucoasa intestinală, care

ajunge ulterior pe cale sangvină la pancreas şi induce secreţia rapidă a sucului pancreatic. Acest suc are şi o concentraţie mare de bicarbonat de sodiu, crescând astfel cantitatea de bicarbonat de sodiu disponibilă pentru neutralizarea conţinutului acid.

Aşadar, ulcerul peptic poate apărea în două situaţii: (1) prin secreţia excesivă de acid şi pepsină de către mucoasa gastrică sau (2) scăderea capacităţii barierei mucoasei gastroduodenale de a proteja împotriva proprietăţilor digestive ale secreţiei gastrice de acid şi pepsină.

Cauze specifice ale ulcerului peptic

Infecţia bacteriană cu *Helicobacter pylori* produce leziuni ale barierei formate de mucoasa gastroduodenală şi stimulează secreţia gastrică acidă. Cel puţin 75% dintre bolnavii cu ulcer peptic prezintă o infecţie cronică la nivelul porţiunilor terminale ale mucoasei gastrice şi în porţiunile iniţiale ale mucoasei duodenale, infecţie produsă cel mai frecvent de bacteria *Helicobacter pylori*. Odată apărută, această infecţie poate persista toată viaţa în absenţa unui tratament antibacterian eficient. Mai mult, bacteria este capabilă să pătrundă prin bariera mucoasei datorită capacităţii sale fizice de perforare şi prin lichefierea barierei de către amoniacul pe care îl eliberează şi care stimulează secreţia de acid clorhidric. Drept rezultat, sucurile digestive extrem de acide din secreţiile gastrice pot penetra epiteliul subiacent şi pot digera practic peretele gastrointestinal, producând ulceraţii peptice.

Alte cauze ale ulceraţiei. La mulţi bolnavi cu ulcer peptic în porţiunea iniţială a duodenului, rata de secreţie a acidului gastric este mai mare decât în mod normal, uneori de două ori mai mare. Deşi această secreţie crescută poate fi stimulată parţial de către infecţia bacteriană, studii efectuate la animale şi la om au arătat că excesul de secreţie gastrică de orice cauză (chiar şi în tulburări psihice) poate provoca apariţia ulceraţiei peptice.

Alţi factori care predispun la apariţia ulcerului sunt: (1) *fumatul*, probabil prin stimularea nervoasă crescută a glandelor secretorii din stomac, (2) *alcoolul*, deoarece tinde să lezeze bariera mucoasă şi (3) administrarea de *aspirină* şi de alte antiinflamatoare nesteroidiene cu potenţial crescut de lezare a barierei.

Tratamentul ulcerului peptic. Tratamentul ulcerului peptic s-a schimbat foarte mult de când s-a descoperit că în majoritatea cazurilor la baza producerii sale se află infecţia bacteriană. Aproape toţi bolnavii cu ulcer peptic pot fi trataţi eficient prin două metode: (1) administrarea de *antibiotice* împreună cu alţi agenţi bactericizi şi (2) administrarea unui medicament antisecretor, în special *ranitidina*, un antihistaminic care blochează efectul stimulator al histaminei asupra *receptorilor histaminici de tip 2* din glandele gastrice, reducând secreţia gastrică acidă cu 70–80%.

În trecut, înaintea unor astfel de abordări terapeutice, se practica exereza a până la patru cincimi din stomac, ceea ce reducea secreţia de acid şi de pepsină atât de mult încât se obţinea vindecarea majorităţii bolnavilor. Altă abordare a constat în secţionarea celor doi nervi vagi care asigurau inervaţia parasimpatică a glandelor gastrice. Această procedură avea drept rezultat blocarea aproape în întregime a secreţiei acido-peptice, cu vindecarea ulcerului sau a ulcerelor într-o singură săptămână. Totuşi, cea mai mare parte a secreţiei gastrice bazale se restabilea după câteva luni şi ulcerul reapărea la mulţi dintre pacienţi.

Noile abordări terapeutice s-au dovedit a fi mult mai eficiente. Chiar şi aşa, atunci când starea pacientului este mult prea severă, cu hemoragie masivă de la nivelul ulceraţiei, vechile proceduri se pot dovedi incredibil de eficiente.

Afecţiuni ale intestinului subţire

Perturbări ale digestiei alimentelor în intestinul subţire – insuficienţa pancreatică

O cauză importantă de tulburare a digestiei este incapacitatea pancreasului de a secreta suc pancreatic la nivelul intestinului subţire. Secreţia pancreatică dispare frecvent (1) în *pancreatită* (discutată mai departe), (2) când *ductul pancreatic este blocat* de către un calcul biliar la nivelul ampulei Vater sau (3) după *rezecţia capului pancreatic*, în cazul unei tumori maligne.

Pierderea capacităţii de a secreta suc pancreatic înseamnă absenţa tripsinei, a chimotripsinei, a carboxipolipeptidazei, a amilazei pancreatice, a lipazei pancreatice şi a altor câteva enzime digestive. În lipsa acestor enzime, până la 60% din lipidele care pătrund în intestinul subţire nu mai pot fi absorbite, precum şi o treime sau jumătate din proteine şi glucide. În acest context, cantităţi mari din alimentele ingerate nu mai pot fi utilizate pentru nutriţie şi se elimină sub formă de materii fecale steatoreice.

Pancreatita – inflamaţia pancreasului. Pancreatita are două forme clinice: *pancreatita acută* şi *pancreatita cronică*.

Principala cauză de pancreatită este *consumul exagerat de alcool*, urmată pe locul al doilea de *obstrucţia ampulei Vater* printr-un calcul biliar. Ambele etiologii însumează 90% din totalul cazurilor de pancreatită. În momentul în care un calcul biliar obstruează ampula Vater, ductul secretor principal al pancreasului şi ductul biliar comun sunt blocate. Ca urmare, enzimele pancreatice vor rămâne blocate la nivelul ductelor şi al acinilor din pancreas. În cele din urmă se acumulează atât de mult tripsinogen, încât *depăşeşte acţiunea inhibitorului de tripsină* din secreţii şi o cantitate mică de tripsinogen este activată şi se formează tripsină. După acest proces, tripsina activează din ce în ce mai mult tripsinogen, precum şi chimotripsinogen şi carboxipolipeptidază, creându-se un cerc vicios care duce la activarea majorităţii enzimelor proteolitice din ductele şi acinii pancreasului. Enzimele activate vor digera rapid porţiuni mari din ţesutul pancreatic, ducând la pierderea parţială sau completă a capacităţii pancreasului de a secreta enzime digestive.

Malabsorbţia la nivelul mucoasei intestinului subţire – sprue

Uneori, substanţele nutritive nu se absorb corespunzător din intestinul subţire, chiar dacă alimentele au fost bine digerate. Mai multe afecţiuni pot genera scăderea capacităţii de absorbţie a mucoasei, acestea fiind clasificate generic

sub numele de *sprue*. Malabsorbția poate apărea și în urma rezecției unor porțiuni întinse de intestin subțire.

Sprue non-tropical. Există un tip de sprue cunoscut sub diverse denumiri - *sprue idiopatic, boală celiacă* (la copii) sau *enteropatie glutenică* - care apare ca urmare a efectelor toxice ale *glutenului* prezent în diferite tipuri de cereale, cu precădere în grâu și în secară. Doar unele persoane sunt susceptibile față de acțiunea toxică a glutenului, acesta având un efect distructiv direct asupra enterocitelor din intestinul subțire. În formele ușoare de boală, doar microvilii enterocitelor cu funcție de absorbție sunt distruși, în acest fel reducându-se suprafața de absorbție de cel mult două ori. În formele mai severe de boală, vilozitățile își reduc dimensiunile sau dispar complet, în acest caz suprafața de absorbție diminuându-se și mai mult. Îndepărtarea făinii de grâu sau de secară din alimentație duce în câteva săptămâni la dispariția simptomatologiei, cu precădere la copiii cu această afecțiune.

Sprue tropical. Un alt tip de sprue este cel *tropical*, care apare frecvent în regiunile tropicale și poate fi tratat cu agenți antibacterieni. Deși nu s-a dovedit implicarea niciunei bacterii în etiopatogenia bolii, se crede că acest tip de sprue este cauzat de inflamația mucoasei intestinale produsă de agenți infecțioși necunoscuți.

Malabsorbția în sprue. În fazele incipiente ale bolii, absorbția intestinală a lipidelor este mai afectată decât absorbția celorlalte principii alimentare. Grăsimile din scaun apar mai degrabă sub forma sărurilor de acizi grași, decât sub formă de lipide nedigerate, fapt care demonstrează că problema este la nivelul procesului de absorbție și nu la nivelul digestiei. De fapt, acest semn este denumit *steatoree* și se definește ca prezența unui exces de grăsimi în materiile fecale.

În cazurile foarte severe de sprue, în plus față de malabsorbția lipidelor este afectată și absorbția de proteine, glucide, calciu, vitamină K, acid folic și vitamină B_{12}. În consecință, bolnavul va prezenta semne de (1) deficiență nutrițională severă, care poate evolua spre cașexie, (2) osteomalacie (demineralizarea oaselor din cauza deficitului de calciu), (3) coagulopatie sangvină prin deficit de vitamină K și (4) macrocitoză, în contextul anemiei pernicioase, ca urmare a absorbției reduse de vitamină B_{12} și de acid folic.

Afecțiuni ale intestinului gros

Constipația

Constipația se referă la *încetinirea tranzitului materiilor fecale prin intestinul gros*. Este frecvent asociată cu prezența unor materii fecale uscate, de consistență dură, acumulate în colonul descendent ca urmare a absorbției excesive de lichid sau a unui aport lichidian insuficient. Orice patologie intestinală care blochează tranzitul, precum tumorile, aderențele care îngustează lumenul intestinal sau ulcerele, poate duce la instalarea constipației. Sugarii au foarte rar constipație, dar un aspect al educației lor în primii ani de viață presupune deprinderea controlului voluntar al defecației, care se formează inhibarea reflexelor naturale de defecație. Experiența clinică demonstrează că dacă nu este permisă defecația atunci când reflexele de defecație sunt stimulate sau dacă se folosesc în exces laxative pentru a substitui funcția intestinală normală, reflexele scad progresiv în intensitate de-a lungul lunilor sau anilor, iar colonul devine *aton*. Din acest motiv, dacă o persoană își formează din copilărie obiceiuri intestinale regulate, adică un scaun dimineața după micul dejun când reflexele gastrocolic și duodenocolic provoacă unde peristaltice ample la nivelul intestinului gros, instalarea constipației la vârsta adultă este mult mai puțin probabilă.

Constipația poate fi provocată și de spasmul unui segment îngust al colonului sigmoid. În mod normal, motilitatea intestinului gros este de intensitate mică, astfel încât și un spasm redus poate declanșa constipație severă. După câteva zile de constipație și acumulare în exces de materii fecale deasupra segmentului de colon unde a apărut spasmul, secrețiile excesive care apar ulterior la acest nivel vor produce diaree timp de câteva zile. După aceea ciclul reîncepe, cu alternanța perioadelor de constipație și de diaree.

Megacolonul (boala Hirschsprung). Uneori constipația este atât de severă, încât peristaltismul intestinal se declanșează doar o dată la câteva zile sau chiar o dată la câteva săptămâni. Astfel se pot acumula în intestinul gros cantități foarte mari de materii fecale, încât colonul se destinde ajungând până la un diametru de 7,5–10 cm. Afecțiunea se numește *megacolon* sau *boala Hirschsprung*.

Cauza apariției megacolonului este absența sau funcționarea deficitară a *celulelor ganglionare din plexul mienteric de la nivelul unui segment al colonului sigmoid*. În consecință nu se pot produce nici reflexe de defecație, nici unde intense de peristaltism în această porțiune a intestinului gros. Colonul sigmoid se micșorează și devine spastic pe măsură ce materiile fecale se acumulează proximal, iar megacolonul se va forma la nivel de colon ascendent, transvers și descendent.

Diareea

Diareea este consecința tranzitului accelerat al materiilor fecale prin intestinul gros. În continuare sunt prezentate câteva din cauzele de diaree cu consecințe fiziologice importante.

Enterita – inflamația tubului digestiv. Enterita se definește ca inflamația tractului intestinal în urma unei infecții virale sau bacteriene. În caz de *diaree infecțioasă* comună, infecția este răspândită la nivelul intestinului gros și în porțiunea distală a ileonului. Infecția afectează toate țesuturile intestinale, în special mucoasa este iritată și rata ei de secreție crește foarte mult, iar motilitatea peretelui intestinal crește de mai multe ori. Ca urmare, cantități mari de lichid sunt mobilizate în intestin pentru a îndepărta agentul infecțios împingându-l în direcție anală, în timp ce mișcările peristaltice intense propulsează lichidul. Acest mecanism este foarte important în cadrul procesului de eliminare a unei infecții severe a tractului intestinal.

Un tablou clinic aparte al diareei este produs de *holeră* (în mai mică măsură diareea produsă de alte bacterii, cum ar fi bacilii patogeni din colon). După cum s-a explicat în Capitolul 66, toxina holerică stimulează direct secreția excesivă de electroliți și de lichid a criptelor Lieberkühn din ileonul distal și din colon. Cantitatea secretată poate ajunge la 10–12 litri pe zi, deși colonul nu poate absorbi mai mult

de 6-8 litri pe zi. Prin urmare, pierderea de lichid și de electroliți poate avea consecințe atât de grave, încât poate conduce chiar la deces.

Cea mai importantă etapă în tratamentul holerei constă în substituția lichidului și a electroliților pe măsura pierderii lor, în principal prin rehidratare pe cale parenterală. Prin tratament adecvat care include administrarea de antibiotice, aproape toate persoanele bolnave de holeră supraviețuiesc, dar în absența tratamentului rata de deces este de 50%.

Diareea psihogenă. Mulți oameni se confruntă în perioadele de stres cu afecțiuni diareice, de exemplu un student care urmează să dea un examen sau un soldat care se pregătește să intre în luptă. Acest tip de diaree se numește *diaree psihogenă* sau emoțională și apare prin stimulare parasimpatică excesivă care înseamnă stimularea (1) motilității și (2) secreției excesive de mucus în colonul distal. Aceste două efecte împreună pot provoca diaree severă.

Colită ulcerativă. Colita ulcerativă este o boală caracterizată prin inflamația și ulcerația unor porțiuni întinse ale peretelui intestinului gros. Motilitatea colonului ulcerat este adesea atât de accelerată, încât *undele în masă* care apar pot dura toată ziua, față de 10–30 de minute cât ar fi normal. De asemenea, secrețiile colonului cresc foarte mult și pacientul resimte mișcări intestinale repetate, urmate de diaree.

Cauza colitei ulcerative este necunoscută. Unii medici consideră că este rezultatul unei reacții alergice sau autoimune cu efect distructiv, dar boala ar putea fi provocată și de o infecție bacteriană cronică insuficient cunoscută. Oricare ar fi cauza, există o componentă ereditară importantă care determină susceptibilitate față de colita ulcerativă. În fazele avansate ale bolii, ulcerațiile se vindecă doar după efectuarea unei ileostome care să permită eliminarea la exterior, prin peretele abdominal, a conținutului intestinului subțire, evitându-se tranzitul colonic normal. Uneori chiar și această procedură nu are rezultatele scontate de vindecare a ulcerațiilor, și singura soluție rămâne rezecția colonului în întregime.

Abolirea actului defecației în leziunile măduvei spinării

După cum s-a explicat în Capitolul 64, defecația este inițiată în mod normal de acumularea materiilor fecale în rect, ceea ce declanșează un *reflex de defecație* cu centru în măduva spinării, prin care impulsurile ajung de la rect la *conul medular* și de acolo înapoi la colonul descendent, sigmoid, rect și anus.

Când se produce o leziune a măduvei spinării între conul medular și creier, componenta voluntară a actului de defecație este abolită, în timp ce reflexul spinal de bază al defecației rămâne intact. În orice caz, pierderea capacității voluntare de defecație, adică pierderea posibilității de creștere a presiunii abdominale și a relaxării voluntare a sfincterului anal, face ca defecația să fie dificilă la o persoană cu leziune medulară superioară. Totuși, fiindcă reflexul spinal de defecație poate să se formeze în continuare, dimineața după ingerarea unei mese se poate încerca realizarea unei clisme pentru a stimula apariția reflexului spinal și pentru a determina producerea unei defecații. În acest fel, persoanele cu leziuni spinale dar cu con medular integru își pot controla zilnic tranzitul intestinal.

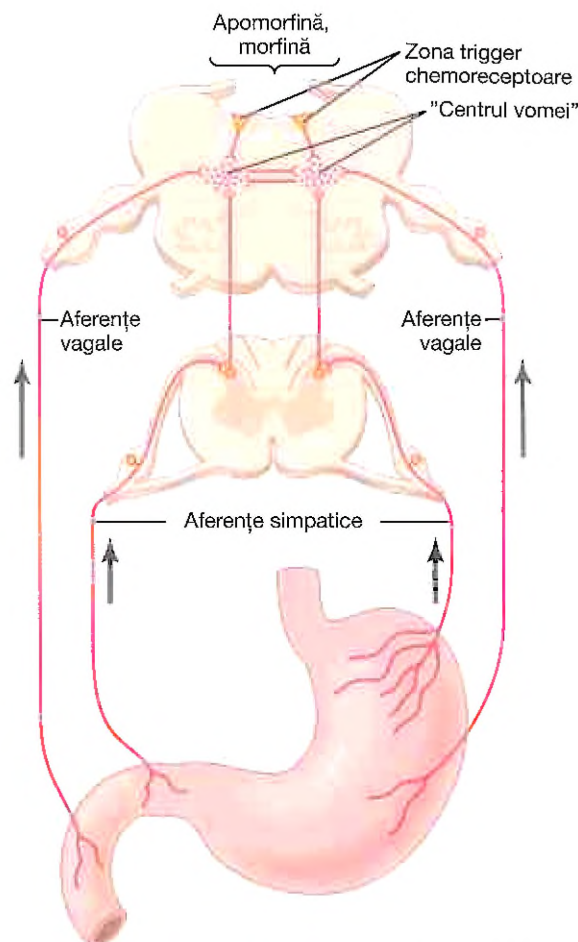


Figura 67-2. Conexiunile nervoase ale "centrului vomei". Acest centru cuprinde numeroși nuclei senzitivi, motori și de control, localizați în principal în substanța reticulată din bulb și punte, dar și la nivelul măduvei spinării.

Disfuncții generale ale tubului digestiv

Vărsăturile

Vărsăturile reprezintă un mijloc prin care tractul gastrointestinal superior își elimină conținutul atunci când oricare dintre segmentele sale este iritat excesiv, destins exagerat sau chiar suprastimulat. Distensia sau iritația excesivă a duodenului reprezintă stimuli deosebit de intenși pentru vărsătură.

Impulsurile senzitive care inițiază voma au origine în principal în faringe, esofag, stomac și în porțiunile superioare ale duodenului. După cum se arată în **Figura 67-2**, impulsurile nervoase se transmit atât prin fibre nervoase aferente vagale cât și prin fibre simpatice spre numeroși nuclei din trunchiul cerebral, localizați cu precădere în *aria postrema*, care împreună sunt denumiți "centrul vomei". De la acest nivel, *impulsurile motorii* care declanșează propriu-zis vărsăturile se transmit de la centrul vomei, pe calea nervilor V, VII, IX, X, XII până la

tractul gastrointestinal superior, prin fibre nervoase vagale și simpatice până la tractul gastrointestinal inferior; și pe căile nervilor spinali până la diafragm și mușchii abdominali.

Antiperistaltismul, prodromul vărsăturilor. În stadiile inițiale ale iritației și ale supradistensiei gastrointestinale se declanșează *antiperistaltismul*, care precede vărsăturile cu câteva minute. Antiperistaltismul înseamnă producerea undelor peristaltice în sens invers, *ascendent*, de-a lungul tractului digestiv, nu descendent cum ar fi normal. Undele peristaltice pot avea originea în porțiunile distale ale tractului gastrointestinal, chiar în ileon, iar undele se pot deplasa în sens antiperistaltic cu o viteză de 2–3 cm/sec, mobilizând o cantitate însemnată din conținutul intestinului subțire până în duoden și stomac în 3–5 minute. Apoi, pe măsură ce porțiunile superioare ale tubului digestiv, în special duodenul, ajung să fie destinse în exces, această distensie devine factorul de stimulare a reacției de vărsătură.

Atunci când se produce vărsătura apar contracții intrinseci puternice și în duoden și în stomac, împreună cu relaxarea parțială a sfincterului esogastric, ceea ce permite deplasarea conținutului emetizat din stomac în esofag. La acest nivel acționează o reacție de vărsătură care implică mușchii abdominali și împinge conținutul la exterior, după cum se va explica în următoarele rânduri.

Reacția de vărsătură. După stimularea suficientă a centrului vomei și declanșarea reacției de vărsătură, apar primele efecte: (1) respirație amplă, (2) ascensionarea osului hioid și a laringelui pentru a deschide sfincterul esofagian superior, (3) închiderea glotei pentru a preveni pătrunderea în plămâni a conținutului emetizat și (4) ascensionarea palatului moale pentru a închide orificiile nazale posterioare. Urmează contracția și coborârea diafragmului simultan cu contracția tuturor mușchilor abdominali, stomacul fiind comprimat între diafragm și mușchii abdominali, în timp ce presiunea intragastrică devine foarte mare. Într-un final, sfincterul esofagian inferior se relaxează complet și permite expulzia conținutului gastric în sens ascendent prin esofag.

În acest fel, reacția de vărsătură se produce prin acțiunea compresivă a mușchilor abdominali, asociată cu contracția simultană a peretelui gastric și cu deschiderea sfincterelor esofagiene, astfel încât conținutul gastric să poată fi expulzat.

"Zona trigger" chemoreceptoare din bulb declanșează vărsături induse de medicamente sau de răul de mișcare. Pe lângă stimulii iritanți din tractul gastrointestinal, vărsăturile mai pot fi provocate și de impulsuri nervoase generate în anumite zone cerebrale. Un astfel de mecanism nervos se formează în *zona trigger chemoreceptoare pentru vărsătură*, localizată în *aria postrema* de la nivelul pereților laterali ai celui de-al patrulea ventricul. Stimularea electrică a acestei arii poate declanșa reflexul de vomă, dar mai mult decât atât, anumite medicamente administrate, precum apomorfina, morfina și unele derivate digitalice pot stimula direct zona trigger chemoreceptoare și declanșa vărsăturile. Dacă această zonă nervoasă ar fi distrusă, atunci acest tip de vomă nu s-ar mai produce, în schimb stimulii iritanți ai tractului gastrointestinal ar putea în continuare să declanșeze vărsăturile.

De asemenea, este bine cunoscut faptul că schimbarea bruscă a direcției și a ritmului de mișcare a corpului poate declanșa reacție de vărsătură la unele persoane. Mecanismul de la baza acestei reacții este următorul: mișcarea stimulează receptorii din labirintul vestibular al urechii interne, iar de aici impulsurile sunt transmise în principal prin *nucleii vestibulari ai trunchiului cerebral către cerebel*, apoi către *zona trigger chemoreceptoare* și în cele din urmă către centrul vomei care va declanșa vărsăturile.

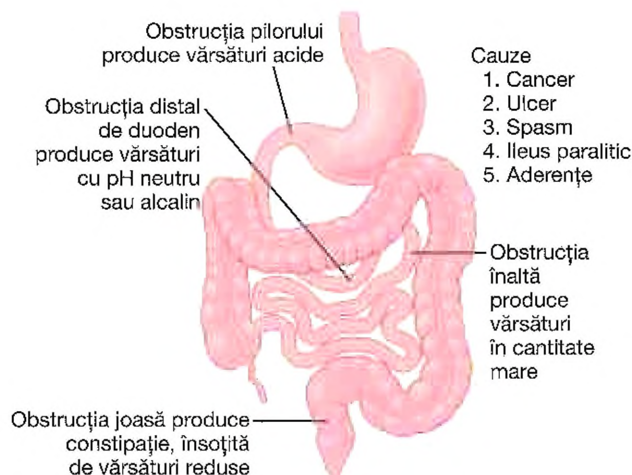


Figura 67-3. Obstrucția în diferite segmente ale tubului digestiv.

Greața

Senzația de greață este adeseori un prodrom al vomei. Greața reprezintă conștientizarea unei stimulări subconștiente a zonei bulbului rahidian care se află în vecinătatea centrului vomei sau face parte din acesta. Greața poate fi produsă de: (1) impulsuri iritante de la nivelul tractului gastrointestinal, (2) impulsuri cu origine în trunchiul cerebral, asociate cu răul de mișcare și (3) impulsuri formate în cortextul cerebral care declanșează vărsăturile. Reflexul de vomă poate apărea și în absența senzației prodromale de greață, ceea ce înseamnă că numai anumite porțiuni ale centrului vomei sunt asociate cu senzația de greață.

Obstrucția gastrointestinală

Tractul gastrointestinal poate fi obstruat aproape la orice nivel, după cum se arată în **Figura 67-3.** Unele dintre cele mai frecvente cauze de obstrucție sunt: (1) *cancerul*, (2) *stenoză prin fibroza care apare în urma unui ulcer sau prin aderențe peritoneale*, (3) *spasmul unui segment intestinal* și (4) *paralizia unui segment intestinal*.

Consecințele patologice ale obstrucției depind de porțiunea tractului gastrointestinal la nivelul căreia a apărut obstrucția. Dacă apare la nivel piloric, deseori ca rezultat al unei stenoze fibrotice în urma unui ulcer peptic, se produc vărsături persistente cu conținut gastric. În acest caz, starea de nutriție a organismului este afectată, cu pierderea excesivă a ionilor de hidrogen din stomac și instalarea *alcalozei metabolice* în diferite grade de severitate.

Dacă obstrucția se produce distal de stomac, refluxul antiperistaltic din intestinul subțire determină pătrunderea

sucurilor intestinale înapoi în stomac, iar aceste sucuri sunt eliminate prin vărsătură împreună cu secrețiile gastrice. În acest caz se pierd cantități mari de apă și de electroliți. Se instalează o stare de deshidratare severă, însă echilibrul acidobazic nu se modifică prea mult, deoarece pierderile de acid gastric și de secreții alcaline din intestin sunt aproape egale.

Dacă obstrucția este localizată în apropierea capătului distal al intestinului gros, materiile fecale se pot acumula în colon timp de o săptămână sau mai mult. Bolnavul va resimți efectele unei constipații severe, însă vărsăturile nu sunt în cantitate mare. După umplerea completă a intestinului gros, când acesta nu mai poate primi chimul din intestinul subțire, vor apărea vărsături severe. Obstrucția prelungită a intestinului gros poate conduce în final la ruperea intestinului sau la instalarea deshidratării și a șocului circulator în urma vărsăturilor severe.

Gazele din tubul digestiv (flatulența)

Gazele, denumite și *flatulență*, pot proveni din trei surse: (1) aerul înghițit, (2) gazele formate în intestin prin activitatea bacteriană și (3) gazele care difuzează din sânge în tractul gastrointestinal. Majoritatea gazelor din stomac sunt amestecuri de azot și oxigen din aerul înghițit. În mod normal, aceste gaze sunt eliminate prin eructație. Doar cantități mici de gaz pătrund în intestinul subțire și mare parte este numai aer.

În intestinul gros, gazele apar în principal ca urmare a activității bacteriene, respectiv *dioxid de carbon, metan* și *hidrogen*. Atunci când metanul și hidrogenul intră în reacție cu oxigenul, se formează un amestec exploziv. Au existat câteva cazuri în care folosirea electrocauterului în timpul unei sigmoidoscopii a avut drept rezultat producerea unei explozii de intensitate mică.

Anumite alimente sunt cunoscute pentru producerea flatulenței: fasole, varză, ceapă, conopidă, porumb și unele substanțe cu acțiune iritantă, cum este oțetul. Unele dintre aceste alimente constituie un mediu favorabil de dezvoltare pentru bacteriile producătoare de gaz, mai ales glucidele fermentabile care nu se pot absorbi. De exemplu, fasolea conține un glucid nedigerabil care ajunge în colon și devine o sursă de nutriție superioară pentru bacteriile colonice. Dar în alte cazuri, eliminarea excesivă de gaze poate fi rezultatul iritației intestinului gros, ceea ce determină expulzia accelerată a gazelor prin anus, înainte de a putea fi absorbite.

Cantitatea de gaze pătrunsă sau formată în intestinul gros este în medie de 7–10 litri pe zi, în timp ce cantitatea eliminată prin orificiul anal este de numai 0,6 litri. Diferența este în mod normal absorbită în sânge prin mucoasa intestinală și se elimină prin plămâni.

Bibliografie

Atherton JC, Blaser MJ: Coadaptation of *Helicobacter pylori* and humans: ancient history, modern implications. J Clin Invest 119: 2475, 2009.

Bassotti G, Blandizzi C: Understanding and treating refractory constipation. World J Gastrointest Pharmacol Ther 5:77, 2014.

Beatty JK, Bhargava A, Buret AG: Post-infectious irritable bowel syndrome: mechanistic insights into chronic disturbances following enteric infection. World J Gastroenterol 20:3976, 2014.

Bhattacharyya A, Chattopadhyay R, Mitra S, Crowe SE: Oxidative stress: an essential factor in the pathogenesis of gastrointestinal mucosal diseases. Physiol Rev 94:329, 2014.

Boeckxstaens G, El-Serag HB, Smout AJ, Kahrilas PJ: Symptomatic reflux disease: the present, the past and the future. Gut 63:1185, 2014.

Braganza JM, Lee SH, McCloy RF, McMahon MJ: Chronic pancreatitis. Lancet 377:1184, 2011.

Camilleri M: Peripheral mechanisms in irritable bowel syndrome. N Engl J Med 367:1626, 2012.

Camilleri M: Physiological underpinnings of irritable bowel syndrome: neurohormonal mechanisms. J Physiol 592:2967, 2014.

Danese S, Fiocchi C: Ulcerative colitis. N Engl J Med 365:1713, 2011.

Kahrilas PJ: Clinical practice. Gastroesophageal reflux disease. N Engl J Med 359:1700, 2008.

Knights D, Lassen KG, Xavier RJ: Advances in inflammatory bowel disease pathogenesis: linking host genetics and the microbiome. Gut 62:1505, 2013.

Kunzelmann K, Mall M: Electrolyte transport in the mammalian colon: mechanisms and implications for disease. Physiol Rev 82: 245, 2002.

Mayer EA, Savidge T, Shulman RJ: Brain-gut microbiome interactions and functional bowel disorders. Gastroenterology 146:1500, 2014.

Maynard CL, Elson CO, Hatton RD, Weaver CT: Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system. Nature 489:231, 2012.

McMahon BP, Jobe BA, Pandolfino JE, Gregersen H: Do we really understand the role of the oesophagogastric junction in disease? World J Gastroenterol 15:144, 2009.

Morris AM, Regenbogen SE, Hardiman KM, Hendren S: Sigmoid diverticulitis: a systematic review. JAMA 311:287, 2014.

Neurath MF: Cytokines in inflammatory bowel disease. Nat Rev Immunol 14:329, 2014.

Xavier RJ, Podolsky DK: Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. Nature 448:427, 2007.

XIII PARTEA

Metabolismul și termoreglarea corpului

CUPRINS

Metabolismul carbohidraților și formarea de adenozin trifosfat

Următoarele capitole prezintă metabolismul corpului uman – adică procesele chimice care asigură viabilitatea celulelor. Prezentarea în detaliu a diferitelor reacții celulare nu face obiectul prezentului volum, deoarece acestea constituie subiectul disciplinei numite biochimie. În schimb, aceste capitole cuprind (1) prezentarea generală a principalelor procese chimice de la nivel celular și (2) analiza implicațiilor fiziologice ale acestor procese, mai ales în legătură cu modul în care ele se încadrează în conceptul general de homeostazie.

Eliberarea de energie din alimente și noțiunea de „energie liberă"

O mare parte a reacțiilor chimice de la nivel celular au drept scop punerea la dispoziție a energiei din alimente pentru diferitele sisteme fiziologice ale celulei. De exemplu, energia este necesară pentru activitatea musculară, secreția glandelor, menținerea potențialelor membranare ale fibrelor nervoase și musculare, sinteza de substanțe la nivel celular, absorbția alimentelor din tractul gastrointestinal, precum și pentru numeroase alte funcții.

Reacțiile cuplate. Toate substanțele nutritive cu potențial energetic – carbohidrații, lipidele și proteinele – pot fi oxidate la nivelul celulelor, iar în cadrul acestui proces sunt eliberate cantități mari de energie. Aceste substanțe nutritive pot fi arse la propriu în prezența oxigenului pur în afara organismului, degajând de asemenea cantități mari de energie; în acest caz însă, energia este eliberată brusc, în întregime sub formă de căldură. Energia necesară proceselor fiziologice de la nivel celular nu este sub formă de căldură, ci sub formă de energie necesară pentru declanșarea mișcării mecanice în cazul funcției musculare, pentru concentrarea substanțelor în cazul secreției glandulare și pentru efectuarea altor funcții. Pentru a putea furniza această energie, reacțiile chimice trebuie să fie „cuplate" cu sistemele responsabile de realizarea acestor funcții fiziologice. Această cuplare este asigurată prin sisteme de enzime celulare și de transfer energetic, unele dintre ele fiind prezentate în capitolul de față și în capitolele următoare.

„Energia liberă." Cantitatea de energie eliberată prin oxidarea completă a substanțelor nutritive se numește *energie liberă provenită din oxidarea substanțelor nutritive* și este reprezentată în general prin simbolul ΔG. Energia liberă este exprimată de obicei în calorii per mol de substanță. De exemplu, cantitatea de energie liberă eliberată prin oxidarea completă a unui mol (180 grame) de glucoză este de 686.000 calorii.

Adenozin trifosfatul – „moneda energetică" a organismului

Adenozin trifosfatul (ATP) este o importantă verigă de legătură între funcțiile consumatoare de energie și cele producătoare de energie ale organismului (**Figura 68-1**). Din acest motiv, ATP-ul a fost numit moneda energetică a organismului, putând fi obținută și cheltuită în mod repetat.

Energia provenită din oxidarea carbohidraților, proteinelor și lipidelor este utilizată pentru transformarea adenozin difosfatului (ADP) în ATP, care va fi ulterior consumat de variatele reacții ale organismului necesare pentru (1) transportul activ al moleculelor prin membranele celulare; (2) contracția mușchilor și efectuarea lucrului mecanic; (3) diferitele reacții de sinteză a hormonilor, membranelor celulare și a multor altor molecule esențiale ale organismului; (4) conducerea impulsurilor nervoase; (5) diviziunea și creșterea celulară; și (6) numeroase alte funcții fiziologice necesare pentru menținerea și răspândirea vieții.

ATP-ul este un compus chimic labil, prezent în toate celulele. Așa cum se poate observa în **Figura 68-2**, ATP-ul este o combinație de adenină, riboză și trei radicali fosfat. Ultimii doi radicali fosfat sunt legați de restul moleculei prin legături fosfat macroergice, indicate prin simbolul ~.

Cantitatea de energie liberă per mol de ATP din fiecare astfel de legătură fosfat macroergică este de aproximativ 7300 de calorii în condiții standard și de aproximativ 12.000

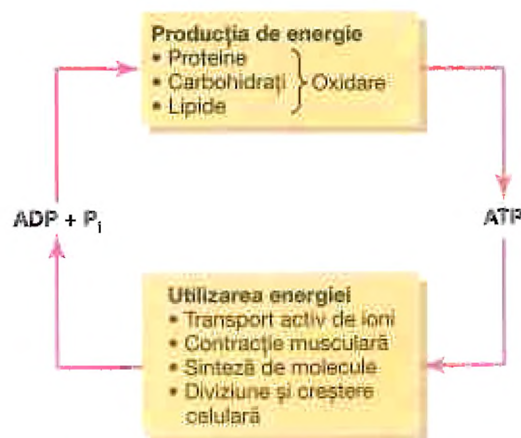


Figura 68-1. Adenozin trifosfatul ca verigă de legătură principală între sistemele producătoare de energie și cele consumatoare de energie ale organismului. ADP, adenozin difosfat; P_i, fosfat anorganic.

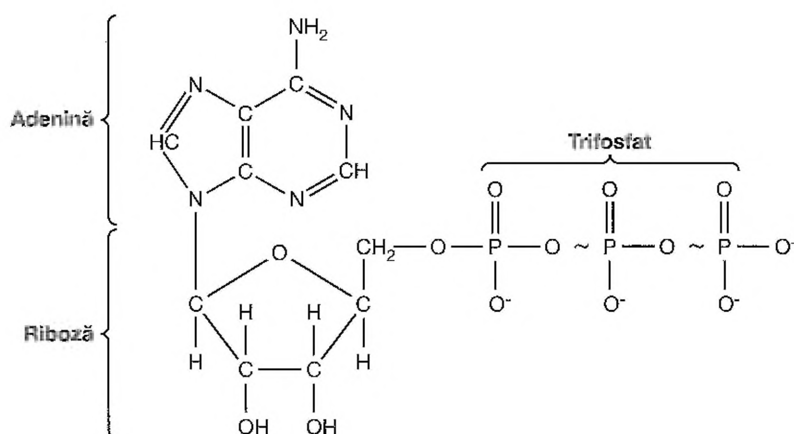
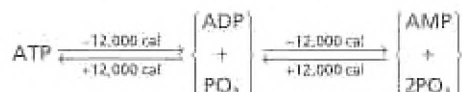


Figura 68-2. Structura chimică a adenozin trifosfatului.

de calorii în condiții uzuale de temperatură și în concentrații uzuale ale reactanților în organism. Prin urmare, în organism, îndepărtarea fiecăruia din ultimii doi radicali fosfat eliberează o cantitate de energie de aproximativ 12.000 de calorii. După pierderea unui radical fosfat din ATP, compusul devine ADP, iar după pierderea celui de-al doilea radical fosfat, compusul devine *adenozin monofosfat* (AMP). Conversiile reciproce între ATP, ADP și AMP sunt următoarele:



$$ATP \underset{+12.000\ cal}{\overset{-12.000\ cal}{\rightleftharpoons}} \left\{\begin{matrix} ADP \\ + \\ PO_3 \end{matrix}\right\} \underset{+12.000\ cal}{\overset{-12.000\ cal}{\rightleftharpoons}} \left\{\begin{matrix} AMP \\ + \\ 2PO_3 \end{matrix}\right\}$$

ATP-ul este omniprezent în citoplasma și nucleoplasma tuturor celulelor, iar energia necesară desfășurării tuturor mecanismelor fiziologice este obținută direct din ATP (sau din alt compus cu potențial energetic ridicat, guanozin trifosfatul). La rândul lor, substanțele nutritive din celule sunt oxidate progresiv, iar energia eliberată este folosită pentru sinteza unor noi molecule de ATP, ceea ce asigură menținerea unor depozite constante de ATP. Toate aceste transferuri de energie au loc prin intermediul unor reacții cuplate.

Principalul obiectiv al acestui capitol este explicarea modului în care energia obținută din carbohidrați poate fi utilizată pentru sinteza de ATP la nivelul celulelor. În mod normal, 90% sau mai mult din totalul carbohidraților din organism sunt utilizați în acest scop.

Rolul central al glucozei în metabolismul carbohidraților

Așa cum a fost explicat în Capitolul 66, produșii finali ai digestiei carbohidraților în tractul digestiv sunt reprezentați aproape în întregime de glucoză, fructoză și galactoză – glucoza reprezentând în medie aproximativ 80% din totalul lor. După absorbția din tractul intestinal, cea mai mare parte din fructoză și aproape toată galactoza sunt rapid transformate în glucoză la nivelul ficatului. Prin urmare, în sângele circulant există cantități reduse de fructoză și galactoză. *Glucoza devine astfel calea finală comună de transport a majorității carbohidraților spre celulele țesuturilor.*

În celulele hepatice există enzime specifice care asigură conversiile reciproce între monozaharide – glucoză, fructoză și galactoză – așa cum se arată în **Figura 68-3**. Mai mult, desfășurarea reacțiilor are o astfel de natură, încât atunci când ficatul eliberează monozaharide în circulația sanguină, produsul final este aproape în întregime glucoză. Motivul este acela că hepatocitele conțin cantități semnificative de *glucozo-fosfatază*. Prin urmare, glucozo-6-fosfatul poate fi transformat în glucoză și fosfat, iar glucoza poate fi apoi transportată prin membrana celulelor hepatice înapoi în circulația sanguină.

Încă o dată trebuie subliniat faptul că de obicei produsul final de conversie, glucoza, reprezintă peste 95% din totalul monozaharidelor din sângele circulant.

Transportul glucozei prin membrana celulară

Înainte ca glucoza să poată fi utilizată de celulele din țesuturile organismului, ea trebuie transportată prin membrana celulară în citoplasmă. Totuși, glucoza *nu poate difuza cu ușurință prin porii* membranei celulare, deoarece greutatea moleculară maximă a particulelor care pot difuza ușor este de aproximativ 100, iar glucoza are o greutate moleculară de 180. Cu toate acestea, glucoza poate pătrunde în interiorul celulelor relativ ușor prin mecanismul de *difuziune facilitată*. Principiile acestui tip de transport sunt discutate în Capitolul 4. În esență, acestea sunt următoarele: la nivelul matricei lipidice a membranei celulare există un număr mare de molecule proteice *transportoare* care pot lega glucoza. Sub această formă legată, glucoza poate fi transportată de proteinele transportoare de pe o față a membranei celulare pe cealaltă și apoi eliberată. Prin urmare, atunci când concentrația glucozei este mai ridicată de o parte a membranei comparativ cu cealaltă parte, o cantitate mai mare de glucoză va fi transportată din mediul de concentrație mai mare spre mediul de concentrație mai mică și nu în sens invers.

Transportul glucozei prin membranele majorității celulelor tisulare este foarte diferit de cel de la nivelul membranei gastrointestinale și al epiteliului tubilor renali. În ambele cazuri, glucoza este transportată prin mecanismul de *cotransport activ sodiu-glucoză*, energia necesară pentru absorbția glucozei *împotriva gradientului de concentrație* fiind asigurată de transportul activ al sodiului. Acest mecanism de cotransport sodiu-glucoză funcționează doar la nivelul anumitor celule epiteliale care sunt adaptate specific absorbției active de glucoză. La nivelul altor membrane celulare, glucoza este transportată numai din mediile de concentrație ridicată în cele de concentrație scăzută prin *difuziune facilitată*, care este posibilă datorită proprietăților

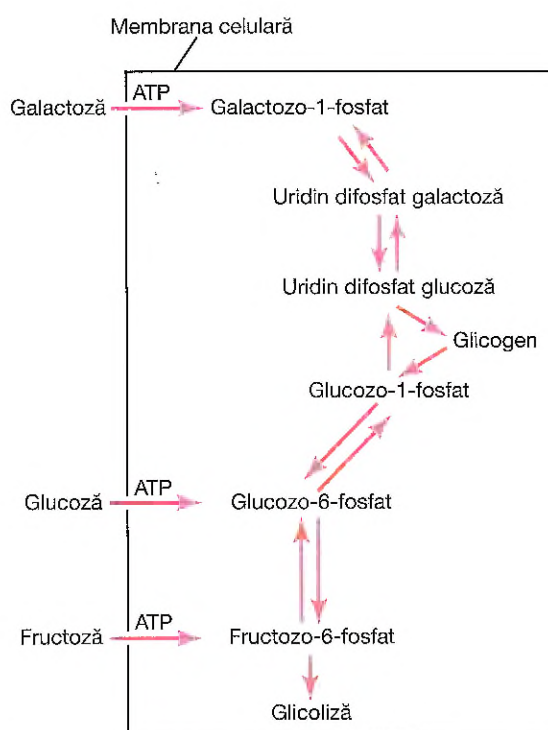


Figura 68-3. Conversiile reciproce între cele trei monozaharide principale – glucoza, fructoza și galactoza – la nivelul celulelor hepatice.

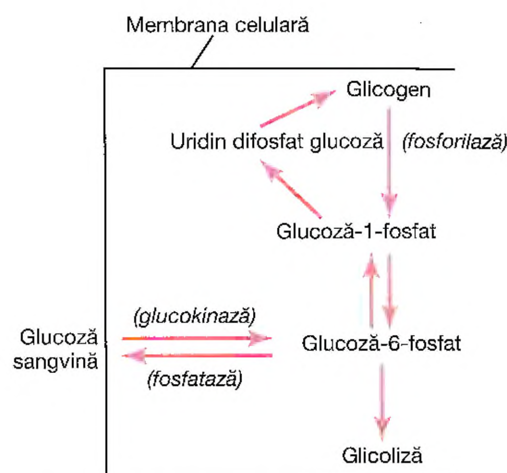


Figura 68-4. Reacțiile chimice ale glicogenezei și glicogenolizei, indicând de asemenea conversiile reciproce între glucoza din sânge și glicogenul de la nivel hepatic. (Fosfataza necesară pentru eliberarea glucozei din celulă este prezentă în hepatocite, dar este absentă în majoritatea celorlalte celule.)

speciale de legare ale *proteinei transportoare de glucoză* de la nivel membranar. Detaliile *difuziunii facilitate* ca modalitate de transport prin membrana celulară sunt prezentate în Capitolul 4.

Insulina amplifică difuziunea facilitată a glucozei

Rata de transport a glucozei, precum și a altor monozaharide, este semnificativ amplificată de insulină. Atunci când pancreasul secretă cantități mari de insulină, rata de transport a glucozei în majoritatea celulelor crește de 10 ori sau mai mult față de rata de transport în lipsa secreției de insulină. Invers, în absența insulinei, cantitatea de glucoză care poate difuza în interiorul majorității celulelor din organism, cu excepția celulelor hepatice și cerebrale, este mult prea mică pentru a asigura cantitatea de glucoză necesară în mod normal metabolismului energetic.

Deci, de fapt, rata de utilizare a carbohidraților în majoritatea celulelor este controlată de rata de secreție a insulinei din pancreas și de sensibilitatea diferitelor țesuturi la efectele insulinei asupra transportului de glucoză. Rolurile insulinei și controlul exercitat de aceasta asupra metabolismului carbohidraților sunt prezentate în detaliu în Capitolul 79.

Fosforilarea glucozei

Imediat după ce pătrunde în celule, glucoza se combină cu un radical fosfat conform următoarei reacții:



Această fosforilare este catalizată în principal de enzima *glucokinază* în ficat și *hexokinază* în majoritatea celorlalte celule. Reacția de fosforilare a glucozei este aproape complet ireversibilă, mai puțin la nivelul celulelor hepatice, celulelor epiteliului tubular renal și al celulelor epiteliale intestinale; în aceste celule este prezentă o altă enzimă, *gluco-fosfataza*, care după activare asigură desfășurarea reacției reversibile. În majoritatea țesuturilor organismului, fosforilarea are rolul de a *fixa* glucoza în celulă. Cu alte cuvinte, deoarece se leagă aproape instantaneu de radicalul fosfat, glucoza nu va difuza înapoi în exteriorul celulei, cu excepția celulelor speciale, mai ales celulele hepatice, care au fosfataza necesară.

Glicogenul este stocat în ficat și mușchi

După absorbția în celulă, glucoza poate fi utilizată imediat pentru a furniza energie celulei respective, sau poate fi stocată sub formă de *glicogen*, un polimer de glucoză cu moleculă mare.

Toate celulele din organism pot depozita cel puțin o cantitate mică de glicogen, dar anumite celule pot depozita cantități semnificative, în special *celulele hepatice*, în cazul cărora depozitele de glicogen pot reprezenta până la 5-8% din greutatea lor, și *celulele musculare*, în cazul cărora depozitele de glicogen pot reprezenta până la 1-3% din greutatea lor. Moleculele de glicogen pot fi polimerizate până la aproape orice nivel de greutate moleculară, valoarea medie a greutății moleculare fiind de 5 milioane sau mai mare; cea mai mare parte a glicogenului precipită sub formă de granule solide.

Conversia monozaharidelor într-un compus precipitat cu greutate moleculară mare (glicogenul) permite depozitarea unor cantități mari de carbohidrați fără modificarea semnificativă a presiunii osmotice a lichidelor intracelulare. Concentrațiile crescute de monozaharide solubile cu greutate moleculară mică ar perturba semnificativ echilibrul osmotic dintre lichidele intracelulare și cele extracelulare.

Glicogeneza – procesul de sinteză a glicogenului

Reacțiile chimice ale glicogenezei sunt prezentate în Figura 68-4. În această figură se poate observa că *glucozo-6-fosfatul* poate fi transformat în *glucozo-1-fosfat*; acesta este transformat

în *uridin difosfat glucoză*, care este convertită în cele din urmă în glicogen. Este necesară prezența câtorva enzime specifice pentru ca aceste conversii să se poată produce, și orice monozaharid care poate fi transformat în glucoză poate participa la aceste reacții. Anumiți compuși cu moleculă mai mică, printre care *acidul lactic, glicerolul, acidul piruvic* și unii *aminoacizi dezaminați* pot fi de asemenea transformați în glucoză sau în compuși înrudiți și apoi convertiți în glicogen.

Glicogenoliza – îndepărtarea depozitelor de glicogen

Glicogenoliza constă în scindarea glicogenului depozitat în celule pentru a resintetiza glucoză la nivelul celulelor. Glucoza poate fi ulterior utilizată pentru obținerea de energie. Glicogenoliza nu are loc prin inversarea acelorași reacții chimice care conduc la formarea glicogenului; în schimb, fiecare moleculă de glucoză succesivă din fiecare ramificație a polimerului de glicogen este desprinsă prin *fosforilare*, reacție catalizată de enzima numită *fosforilază*.

În condiții de repaus, fosforilaza se găsește într-o formă inactivă, astfel încât glicogenul rămâne în depozite. Atunci când este necesară resintetizarea glucozei din glicogen, fosforilaza trebuie mai întâi să fie activată. Această activare se poate realiza pe mai multe căi, inclusiv activarea de către epinefrină sau glucagon, descrise mai jos.

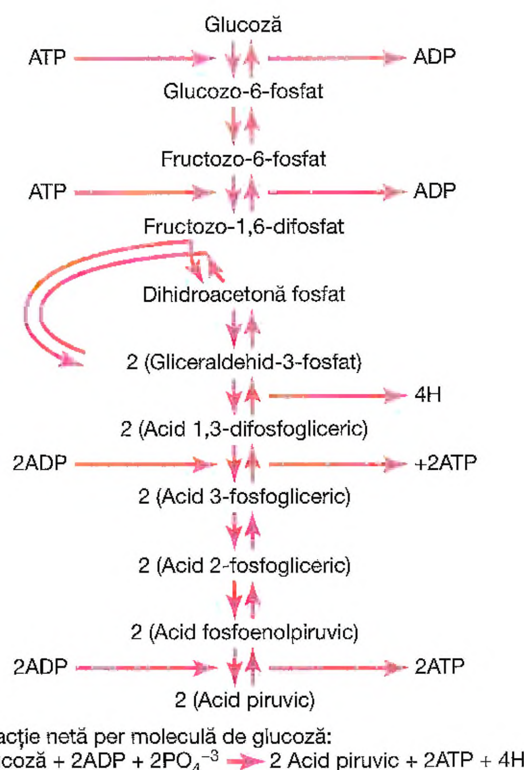
Activarea fosforilazei de către epinefrină sau glucagon. Doi hormoni, *epinefrina* și *glucagonul*, pot activa fosforilaza și astfel pot produce glicogenoliză rapidă. Efectul inițial al fiecăruia dintre acești hormoni este de a stimula formarea de *AMP ciclic* (AMPc) la nivel celular care inițiază ulterior o cascadă de reacții chimice al căror rezultat este activarea fosforilazei. Acest proces este discutat în detaliu în Capitolul 79.

Epinefrina este eliberată din glandele medulosuprarenale prin stimulare simpatică. Prin urmare, una dintre funcțiile sistemului nervos simpatic este de a crește disponibilitatea glucozei pentru metabolismul energetic. Această funcție a epinefrinei este intensă la nivelul celulelor hepatice și musculare, contribuind astfel (alături de alte efecte ale stimulării simpatice) la pregătirea organismului pentru activitate, așa cum a fost discutat în Capitolul 61.

Glucagonul este un hormon secretat de *celulele alfa* ale pancreasului atunci când concentrația plasmatică a glucozei scade prea mult. Glucagonul stimulează formarea AMPc în principal la nivelul celulelor hepatice, ceea ce determină transformarea glicogenului hepatic în glucoză și eliberarea acesteia în sânge, crescând astfel concentrația plasmatică a glucozei. Rolul glucagonului în reglarea concentrației plasmatice a glucozei este discutat în Capitolul 79.

Eliberarea de energie din molecula de glucoză prin glicoliză

Întrucât oxidarea completă a unui mol de glucoză eliberează o energie de 686.000 calorii din care doar 12.000 de calorii sunt necesare pentru formarea unui mol de ATP, s-ar pierde energie dacă glucoza ar fi descompusă într-o singură etapă în apă și dioxid de carbon pentru formarea unei singure molecule de ATP. Din fericire, celulele organismului conțin enzime speciale care determină scindarea lent progresivă a glucozei în mai multe etape succesive, astfel încât energia este eliberată în cantități mici pentru a forma câte o moleculă de ATP la fiecare etapă, rezultând un total de 38 de moli de ATP pentru fiecare mol de glucoză metabolizat în celule.



Reacție netă per moleculă de glucoză:
Glucoză + 2ADP + $2PO_4^{-3}$ → 2 Acid piruvic + 2ATP + 4H

Figura 68-5. Secvența reacțiilor chimice ale glicolizei.

Următoarele secțiuni prezintă principiile de bază ale proceselor prin care molecula de glucoză este scindată progresiv, iar energia sa este eliberată pentru formarea de ATP.

Glicoliza – scindarea moleculei de glucoză pentru formarea acidului piruvic

De departe cea mai importantă cale de eliberare a energiei din molecula de glucoză este inițiată de *glicoliză*. Produșii finali ai glicolizei sunt apoi oxidați pentru a furniza energie. Glicoliza constă în scindarea moleculei de glucoză pentru a forma *două molecule de acid piruvic*.

Glicoliza cuprinde 10 reacții chimice succesive, prezentate în **Figura 68-5.** Fiecare etapă este catalizată de cel puțin o enzimă specifică. Trebuie remarcat faptul că glucoza este inițial transformată în fructozo-1,6-difosfat și ulterior scindată în două molecule cu câte trei atomi de carbon, gliceraldehid-3-fosfatul, fiecare din acestea fiind apoi transformată prin cinci etape adiționale în acid piruvic.

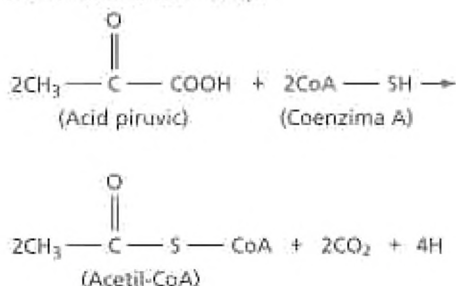
Formarea ATP-ului în timpul glicolizei. În ciuda numeroaselor reacții chimice ale glicolizei, în majoritatea etapelor este eliberată doar o cantitate redusă de energie liberă din molecula de glucoză. Totuși, între etapele de formare a acidului 1,3-difosfogliceric și a acidului 3-fosfogliceric și între etapele de formare a acidului fosfoenolpiruvic și a acidului piruvic, cantitățile de energie eliberate depășesc 12.000 de calorii per mol, cantitatea necesară pentru formarea ATP-ului, iar reacțiile sunt cuplate în așa fel încât se formează ATP. În consecință, în total se

formează 4 moli de ATP din fiecare mol de fructozo-1,6-difosfat care este scindat în acid piruvic.

Însă, 2 moli de ATP sunt necesari fosforilării glucozei pentru formarea fructozo-1,6-difosfatului înainte de inițierea glicolizei. Prin urmare, *câștigul net în molecule de ATP în urma întregului proces de glicoliză este de numai 2 moli pentru fiecare mol de glucoză utilizat*. Aceasta înseamnă 24.000 de calorii de energie stocate sub formă de ATP. Însă, în timpul glicolizei s-au pierdut 56.000 de calorii de energie din glucoza inițială, astfel încât *eficiența* globală a procesului de sinteză a ATP-ului este de numai 43%. Restul de 57% din energie se pierde sub formă de căldură.

Conversia acidului piruvic la acetil coenzima A

Următoarea etapă în scindarea glucozei este conversia în două trepte a celor două molecule de acid piruvic din **Figura 67-5** în două molecule de *acetil coenzimă A* (acetil-CoA), conform următoarei reacții:



Din această reacție se eliberează două molecule de dioxid de carbon și patru atomi de hidrogen, iar porțiunile rămase ale celor două molecule de acid piruvic se combină cu molecule de coenzima A, un derivat al acidului pantotenic, pentru a forma două molecule de acetil-CoA. În cursul acestei conversii nu se formează ATP, dar din oxidarea celor patru atomi de hidrogen eliberați vor rezulta până la șase molecule de ATP, așa cum se va discuta mai jos.

Ciclul acidului citric (ciclul Krebs)

Următoarea etapă în scindarea moleculei de glucoză se numește *ciclul acidului citric* (denumit și *ciclul acidului tricarboxilic* sau *ciclul Krebs* în onoarea celui care l-a descoperit, Hans Krebs). Ciclul acidului citric constă dintr-o secvență de reacții chimice în care gruparea acetil a acetil-CoA este scindată în dioxid de carbon și atomi de hidrogen. Toate aceste reacții au loc în *matricea mitocondriei*. Atomii de hidrogen eliberați se adaugă atomilor de hidrogen care vor fi oxidați ulterior (așa cum se va discuta mai jos), eliberând cantități foarte mari de energie pentru formarea ATP-ului.

Figura 68-6 prezintă diferitele etape ale reacțiilor chimice din ciclul acidului citric. Substanțele din partea stângă sunt cele care intră în reacțiile chimice, iar produșii reacțiilor sunt reprezentați în partea dreaptă. Trebuie remarcat faptul că ciclul începe cu *acidul oxalacetic*, iar la sfârșitul lanțului de reacții se formează din nou *acid oxalacetic*. Astfel, ciclul poate continua fără întrerupere.

În etapa inițială a ciclului acidului citric, *acetil-CoA* se combină cu *acidul oxalacetic* formând *acidul citric*. Porțiunea coenzima A din acetil-CoA este eliberată și poate fi folosită de nenumărate ori pentru formarea unor noi cantități de acetil-CoA din acid piruvic. Gruparea acetil, însă, devine parte integrantă a moleculei de acid citric. În cursul etapelor succesive ale ciclului acidului citric, sunt adăugate câteva molecule de apă, după cum se observă în partea stângă a **Figurii 68-6**, iar *dioxidul de carbon* și *atomii de hidrogen* sunt eliberați în alte etape ale ciclului, așa cum se arată în partea dreaptă a figurii.

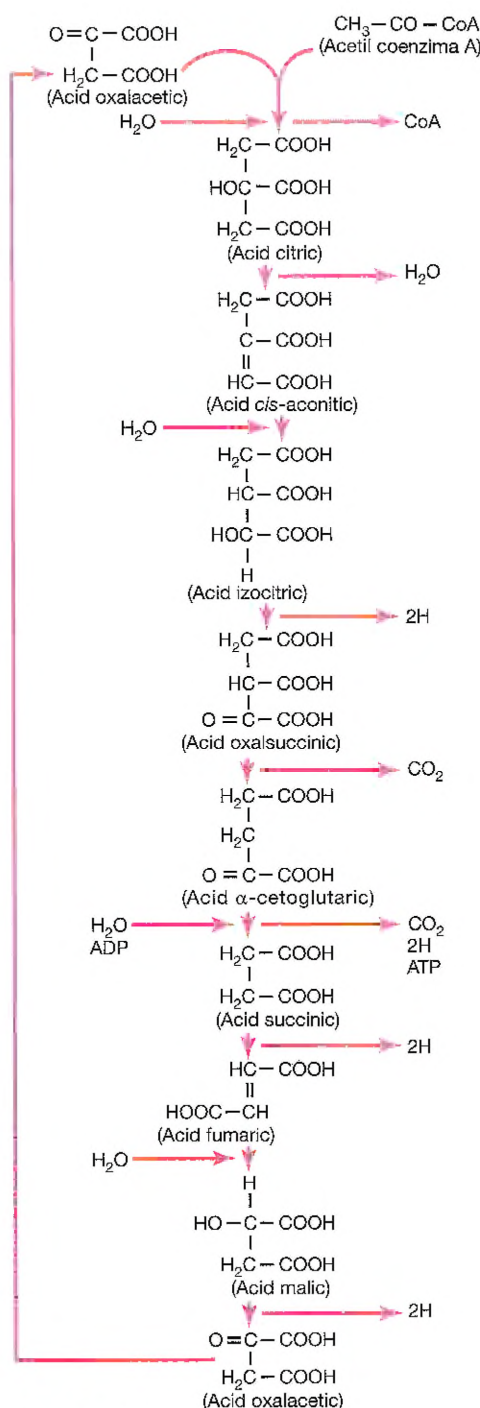
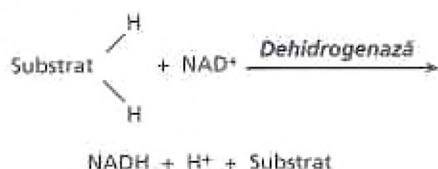


Figura 68-6. Reacțiile chimice ale ciclului acidului citric, indicând eliberarea dioxidului de carbon și a unui număr de atomi de hidrogen în cursul ciclului.

Rezultatele nete ale întregului ciclu al acidului citric sunt prezentate în nota explicativă din partea de jos a **Figurii 68-6**, demonstrând că pentru fiecare moleculă de glucoză metabolizată inițial, în ciclul acidului citric intră două molecule de acetil-CoA, împreună cu șase molecule de apă. Aceste molecule sunt ulterior degradate în 4 molecule de dioxid de carbon, 16 atomi de hidrogen și 2 molecule de coenzimă A. Se formează două molecule de ATP, după cum urmează.

Formarea ATP-ului în ciclul acidului citric. În cursul ciclului acidului citric propriu-zis nu se eliberează o cantitate mare de energie; într-o singură reacție chimică – transformarea acidului α-cetoglutaric în acid succinic – se formează o moleculă de ATP. Astfel, pentru fiecare moleculă de glucoză metabolizată, în ciclul acidului citric sunt consumate două molecule de acetil-CoA, fiecare formând o moleculă de ATP, iar în total rezultă două molecule de ATP.

Rolul dehidrogenazelor și nicotinamid-adenin-dinucleotidului în eliberarea atomilor de hidrogen din ciclul acidului citric. Așa cum a fost menționat anterior, atomii de hidrogen sunt eliberați în cursul diferitelor reacții chimice ale ciclului acidului citric – 4 atomi de hidrogen în timpul glicolizei, 4 în timpul formării acetil-CoA din acid piruvic, și 16 în ciclul acidului citric; *astfel, în total sunt eliberați 24 de atomi de hidrogen pentru fiecare moleculă de glucoză.* Totuși, atomii de hidrogen nu se găsesc ca atare în lichidul intracelular. În schimb, ei sunt eliberați în grupuri de câte doi și, în fiecare caz, eliberarea lor este catalizată de o enzimă specifică numită *dehidrogenază.* Douăzeci din cei 24 atomi de hidrogen se combină imediat cu nicotinamid-adenin-dinucleotidul (NAD^+), un derivat al niacinei, conform următoarei reacții:



NADH + H+ + Substrat

Această reacție nu poate avea loc în absența dehidrogenazei specifice sau fără ca NAD^+ să fie disponibil pentru transportul hidrogenului. Atât ionul de hidrogen liber, cât și cel legat de NAD^+ intră ulterior în reacții chimice oxidative în urma cărora se formează cantități importante de ATP, după cum se va discuta mai jos.

Restul de patru atomi de hidrogen eliberați în cursul degradării glucozei - cei patru atomi de hidrogen eliberați în ciclul acidului citric între etapele de formare a acidului succinic și a acidului fumaric – se combină cu o dehidrogenază specifică dar nu sunt eliberați sub formă de NAD^+. În schimb, aceștia ajung direct de la dehidrogenază în procesul de oxidare.

Rolul decarboxilazelor în eliberarea dioxidului de carbon. Revenind la reacțiile chimice ale ciclului acidului citric, precum și la reacțiile de formare a acetil-CoA din acid piruvic, se observă că există trei etape în care se eliberează dioxid de carbon. Pentru a determina eliberarea dioxidului de carbon, alte enzime specifice, numite *decarboxilaze,*

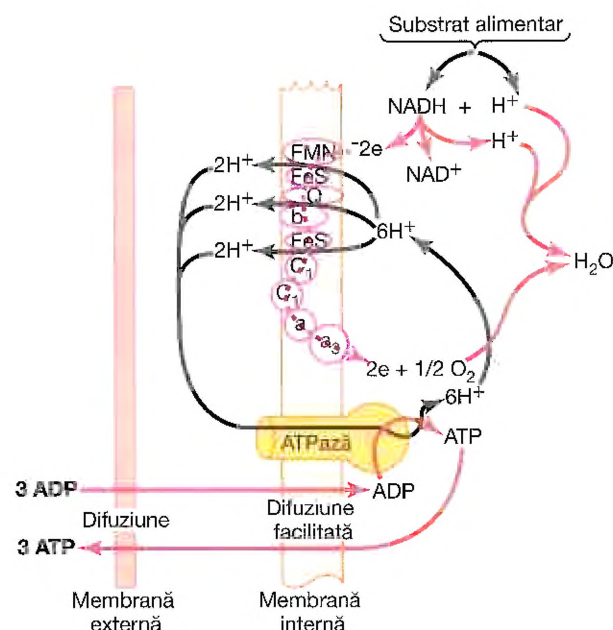


Figura 68-7. Mecanismul chemiosmotic mitocondrial de fosforilare oxidativă pentru formarea unor cantități mari de ATP. Această figură prezintă relația dintre etapele de oxidare și de fosforilare la nivelul membranelor internă și externă ale mitocondriei. FeS, proteine cu fier și sulf; FMN, flavin-mononucleotid; Q, ubiquinonă.

scindează dioxidul de carbon din substrat. Dioxidul de carbon este apoi dizolvat în lichidele organismului și transportat la nivelul plămânilor, de unde este eliminat din corp prin expirație (vezi Capitolul 41).

Formarea unor cantități mari de ATP prin oxidarea hidrogenului – procesul de fosforilare oxidativă

În pofida complexității (1) glicolizei, (2) ciclului acidului citric, (3) dehidrogenării și (4) decarboxilării, în cursul acestor procese se formează cantități extrem de mici de ATP – numai două molecule de ATP în timpul glicolizei și încă două în ciclul acidului citric pentru fiecare moleculă de glucoză metabolizată. În schimb, aproape 90% din cantitatea totală de ATP sintetizată prin metabolizarea glucozei se formează în timpul oxidării ulterioare a atomilor de hidrogen care au fost eliberați în etapele inițiale ale degradării glucozei. Într-adevăr, principalul rol al acestor etape inițiale este de a extrage hidrogenul din molecula de glucoză într-o formă care poate fi utilizată pentru oxidare.

Oxidarea hidrogenului se realizează, după cum este ilustrat în **Figura 68-7**, printr-o serie de reacții catalizate enzimatic care au loc *la nivelul mitocondriilor.* Aceste reacții (1) scindează fiecare atom de hidrogen într-un ion de hidrogen și un electron și (2) utilizează electronii pentru a combina oxigenul dizolvat în lichidele organismului cu molecule de apă, rezultând ioni hidroxil. Ulterior, hidrogenul și ionii hidroxil se combină pentru a forma apă. În cursul acestei secvențe de reacții oxidative sunt eliberate cantități foarte mari de energie necesară pentru a forma ATP. Sinteza ATP-ului pe această cale se numește *fosforilare oxidativă.*

Aceasta se desfășoară în întregime la nivelul mitocondriilor printr-un proces înalt specializat numit *mecanism chemiosmotic*.

Mecanismul chemiosmotic al mitocondriilor de formare a ATP-ului

Ionizarea hidrogenului, lanțul transportor de electroni și formarea apei. Prima etapă a fosforilării oxidative din mitocondrie este ionizarea atomilor de hidrogen îndepărtați de pe substraturile alimentare. După cum a fost descris anterior, acești atomi de hidrogen sunt îndepărtați în perechi: unul devine imediat ion de hidrogen, H^+; celălalt se combină cu NAD^+ rezultând forma redusă a nicotinamid-adenin-dinucleotidului (NADH). Partea superioară a **Figurii 68-7** arată calea urmată ulterior de NADH și H^+. Inițial se eliberează celălalt atom de hidrogen de pe NADH pentru formarea unui alt ion de hidrogen, H^+; acest proces reconstituie de asemenea și NAD^+ care va fi reutilizat de nenumărate ori.

Electronii care sunt separați de atomii de hidrogen pentru a produce ionizarea hidrogenului intră imediat într-un *lanț transportor de electroni format din acceptori de electroni* care este parte integrantă a membranei interne a mitocondriei. Acceptorii de electroni pot fi reduși sau oxidați în mod reversibil prin acceptare sau cedare de electroni. Constituenții importanți ai lanțului transportor de electroni sunt *flavoproteina* (flavin-mononucleotidul), câteva *proteine cu fier și sulf*, *ubiquinona* și *citocromii B, C1, C, A* și *A3*. Fiecare electron este transportat de pe un acceptor pe următorul până când ajunge la citocromul A3, care se numește *citocrom oxidază* deoarece poate ceda doi electroni, reducând astfel oxigenul elementar pentru a forma oxigen ionic, care se combină apoi cu ionii de hidrogen cu formarea de apă.

Astfel, **Figura 68-7** prezintă transportul electronilor prin lanțul transportor de electroni și folosirea lor în final de către citocrom oxidază pentru formarea moleculelor de apă. În cursul transportului acestor electroni prin lanțul transportor de electroni, se eliberează energie care va fi folosită pentru sinteza ATP-ului, după cum urmează.

Pomparea ionilor de hidrogen în compartimentul extern al mitocondriei, produsă de lanțul transportor de electroni. Pe măsură ce electronii parcurg lanțul transportor de electroni, se eliberează cantități mari de energie. Această energie este folosită pentru a pompa ionii de hidrogen din matricea internă a mitocondriei (în partea dreaptă a **Figurii 68-7**) în compartimentul extern situat între membrana internă și cea externă a mitocondriei (în partea stângă). Acest proces creează o concentrație crescută de ioni de hidrogen cu sarcină pozitivă în interiorul compartimentului extern; de asemenea, produce un potențial electric negativ puternic în matricea internă.

Formarea ATP-ului. Următoarea etapă a fosforilării oxidative este conversia ADP-ului în ATP. Această reacție are loc în strânsă legătură cu o moleculă proteică mare care străbate membrana mitocondrială internă și a cărei extremitate sub formă de măciulie proemină în matricea internă a mitocondriei. Această moleculă este o ATPază, reprezentată schematic în **Figura 68-7** și denumită *ATP sintetază*.

Concentrația crescută de ioni de hidrogen cu sarcină pozitivă din compartimentul extern și gradientul mare de potențial electric transmembranar de la nivelul membranei interne determină pătrunderea ionilor de hidrogen în matricea internă a mitocondriei *prin intermediul moleculei de ATPază*. În acest mod, energia eliberată din acest flux de ioni de hidrogen este folosită de ATPază pentru a converti ADP-ul în ATP prin combinarea ADP-ului cu un radical fosfat ionic liber (P_i), adăugând astfel moleculei o nouă legătură fosfat macroergică.

Etapa finală a procesului este reprezentată de transferul ATP-ului din interiorul mitocondriei înapoi în citoplasma celulei. Acest transfer are loc prin difuziune facilitată prin membrana internă spre exterior și apoi prin difuziune simplă prin membrana externă permeabilă a mitocondriei. În schimb, ADP-ul este în mod continuu transferat în sens opus pentru a fi transformat în ATP. *Pentru fiecare doi electroni care parcurg lanțul transportor de electroni (reprezentând ionizarea a doi atomi de hidrogen) sunt sintetizate până la trei molecule de ATP.*

Rezumatul sintezei de ATP în cursul metabolizării glucozei

În acest moment poate fi calculat numărul total de molecule de ATP care pot fi sintetizate, în condiții optime, din energia eliberată dintr-o moleculă de glucoză.

1. În timpul glicolizei se formează patru molecule de ATP, două dintre ele fiind utilizate pentru fosforilarea inițială a glucozei, necesară pentru inițierea procesului. Astfel, câștigul net este de *două molecule de ATP*.
2. În timpul ciclului acidului citric se formează o moleculă de ATP. Totuși, deoarece din fiecare moleculă de glucoză rezultă două molecule de acid piruvic, ciclul acidului citric va fi parcurs de două ori, o dată pentru fiecare moleculă de glucoză metabolizată, ceea ce conduce la o producție netă de *încă două molecule de ATP*.
3. Pe parcursul întregului proces de degradare a glucozei, în timpul glicolizei și ciclului acidului citric sunt eliberați în total 24 de atomi de hidrogen. Douăzeci dintre acești atomi sunt oxidați prin mecanismul chemiosmotic prezentat în **Figura 68-7**, cu eliberarea a trei molecule de ATP pentru fiecare doi atomi de hidrogen metabolizați. Din acest proces rezultă încă *30 de molecule de ATP*.
4. Cei patru atomi de hidrogen rămași sunt eliberați de către dehidrogenaza proprie și intră în procesul chemiosmotic oxidativ din mitocondrie, proces indicat sub prima etapă prezentată în **Figura 68-7**. De obicei se formează două molecule de ATP pentru fiecare doi atomi de hidrogen oxidați, rezultând în total *încă patru molecule de ATP*.

Prin însumarea tuturor moleculelor de ATP formate, se obține un maxim de *38 de molecule de ATP* pentru fiecare moleculă de glucoză metabolizată până la dioxid de carbon și apă. Astfel, din cele 686.000 calorii eliberate prin oxidarea completă a unui mol de glucoză, 456.000 calorii sunt stocate sub formă de ATP. Aceasta înseamnă o *eficiență* globală maximă a transferului energetic de 66%. Restul de 34% din energie se transformă în căldură și, prin urmare, nu poate fi utilizată de către celule pentru îndeplinirea funcțiilor lor specifice.

Efectul concentrațiilor celulare de ATP și ADP în controlul glicolizei și oxidării glucozei

Eliberarea continuă de energie din glucoză atunci când celulele nu au nevoie de energie ar reprezenta o risipă extremă. De aceea, glicoliza și oxidarea consecutivă a atomilor de hidrogen se află sub controlul permanent al necesarului de ATP al celulelor. Acest control se realizează prin numeroase mecanisme de tip feedback din cadrul proceselor chimice. Printre cele mai importante dintre aceste mecanisme se numără efectele concentrațiilor celulare de ADP și ATP în controlul ratelor reacțiilor chimice din cadrul metabolismului energetic.

O cale importantă prin care ATP-ul intervine în controlul metabolismului energetic este inhibarea enzimei *fosfofructokinază*. Deoarece această enzimă determină formarea fructozo-1,6-difosfatului, una dintre etapele inițiale ale seriei de reacții care compun glicoliza, efectul net al excesului celular de ATP este încetinirea sau oprirea glicolizei, ceea ce va conduce la oprirea metabolismului carbohidraților aproape în întregime. Invers, ADP-ul (și AMP-ul) determină modificări opuse la nivelul enzimei, crescând semnificativ activitatea acesteia. Ori de câte ori ATP-ul este folosit de către țesuturi în desfășurarea majorității reacțiilor chimice intracelulare, inhibiția exercitată de ATP asupra enzimei fosfofructokinază se reduce, iar activitatea ei crește datorită excesului de ADP format. Astfel, procesul glicolitic este declanșat, iar cantitatea totală de ATP depozitat în celule este refăcută.

O altă cale de control este *ionul citrat* format în ciclul acidului citric. Un exces al acestui ion *inhibă puternic fosfofructokinaza*, împiedicând astfel formarea în cadrul glicolizei a unor cantități de acid piruvic care depășesc capacitatea ciclului acidului citric de a le utiliza.

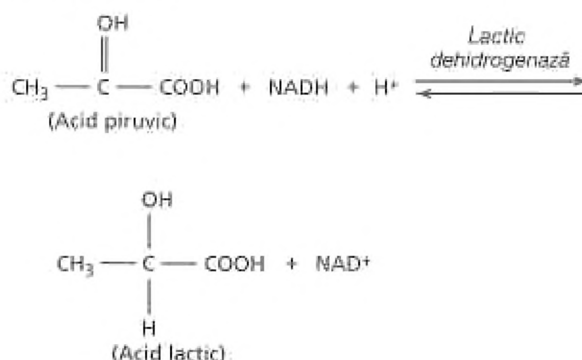
O a treia modalitate prin care sistemul ATP-ADP-AMP controlează metabolismul carbohidraților, precum și eliberarea de energie din lipide și proteine, este următoarea: revenind la diferitele reacții chimice de eliberare a energiei, se constată că, dacă tot ADP-ul din celulă a fost transformat în ATP, nu se mai pot forma molecule adiționale de ATP. Prin urmare, întreaga secvență de reacții chimice care utilizează substanțele nutritive – glucoză, lipide și proteine – pentru a forma ATP este întreruptă. Apoi, atunci când ATP-ul este folosit pentru desfășurarea diferitelor funcții celulare fiziologice, ADP-ul și AMP-ul nou formați stimulează din nou procesele generatoare de energie, iar ADP-ul și AMP-ul sunt transformați aproape instantaneu în ATP. În acest fel se menține un depozit complet de ATP, cu excepția perioadelor de activitate celulară intensă, precum efortul fizic susținut.

Eliberarea de energie pe cale anaerobă–glicoliza anaerobă

Ocazional, oxigenul este fie indisponibil fie insuficient, iar fosforilarea oxidativă nu poate avea loc. Totuși, chiar și în aceste condiții, o cantitate mică de energie poate fi furnizată celulelor pe calea glicolitică a degradării carbohidraților, deoarece reacțiile chimice de obținere a acidului piruvic din glucoză nu necesită oxigen.

Acest proces consumă o cantitate foarte mare de glucoză deoarece doar 24.000 de calorii de energie sunt utilizate în formarea de ATP pentru fiecare moleculă de glucoză metabolizată, ceea ce reprezintă puțin peste 3% din energia totală a moleculei de glucoză. Totuși, această eliberare de energie glicolitică, numită *energie anaerobă*, poate avea rol vital timp de câteva minute în condițiile indisponibilității oxigenului.

Formarea acidului lactic în cursul glicolizei anaerobe permite eliberarea suplimentară de energie anaerobă. *Legea acțiunii maselor* susține că pe măsură ce produșii finali ai unei reacții chimice se acumulează într-un mediu de reacție, rata reacției scade, apropiindu-se de zero. Cei doi produși finali ai reacțiilor glicolitice (a se vedea **Figura 68-5**) sunt (1) acidul piruvic și (2) atomii de hidrogen care se combină cu NAD^+ pentru a forma NADH și H^+. Acumularea oricăruia dintre cei doi produși sau a ambilor va întrerupe procesul glicolitic și va împiedica formarea de ATP. Atunci când cantitățile lor devin excesive, acești doi produși finali interacționează unul cu celălalt formând acid lactic, conform următoarei ecuații:



Astfel, în condiții anaerobe, cea mai mare parte a acidului piruvic este transformată în acid lactic, care difuzează ușor din celulă în lichidele extracelulare și chiar în lichidele intracelulare ale celulelor mai puțin active. În consecință, acidul lactic reprezintă un fel de „cale de eliminare" a produșilor finali ai glicolizei, permițând glicolizei să continue un timp mai îndelungat decât ar fi posibil dacă acidul piruvic și hidrogenul nu ar fi îndepărtați. Într-adevăr, glicoliza ar putea continua numai câteva secunde în absența acestei conversii. În schimb, ea poate continua timp de câteva minute, furnizând organismului cantități suplimentare considerabile de ATP, chiar și în lipsa aportului de oxigen pe cale respiratorie.

Reconversia acidului lactic în acid piruvic atunci când oxigenul devine din nou disponibil. Când aportul respirator de oxigen este reluat după o perioadă de metabolism anaerob, acidul lactic este rapid reconvertit în acid piruvic, NADH și H^+. Acești produși sunt în mare parte oxidați imediat, cu formarea unor cantități semnificative de ATP. Acest exces de ATP induce transformarea în glucoză a până la trei sferturi din restul de acid piruvic în exces.

Așadar, cantitatea mare de acid lactic formată în timpul glicolizei anaerobe nu este eliminată din organism deoarece, atunci când oxigenul redevine disponibil, acidul lactic poate fi reconvertit în glucoză sau folosit direct pentru producerea de energie. Cea mai mare parte a acestei reconversii are loc la nivelul ficatului, însă ea poate avea loc și în alte țesuturi dar într-o mai mică măsură.

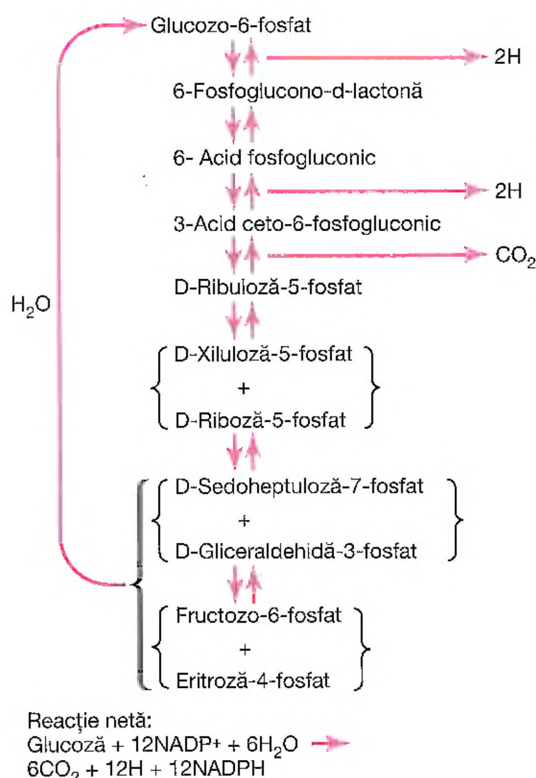


Figura 68-8. Calea pentozo-fosfaţilor din metabolismul glucozei.

Utilizarea acidului lactic de către cord pentru producerea de energie. Muşchiul cardiac este în mod particular capabil de a converti acidul lactic în acid piruvic şi de a folosi acidul piruvic pentru producerea de energie. Acest proces are loc în special în timpul efortului fizic intens, atunci când în sânge sunt eliberate cantităţi foarte mari de acid lactic provenit din muşchii scheletici, ce vor fi utilizate ca sursă adiţională de energie de către cord.

Eliberarea de energie din glucoză pe calea pentozo-fosfaţilor

În aproape toţi muşchii corpului, carbohidraţii utilizaţi pentru producerea de energie sunt degradaţi până la acid piruvic prin glicoliză şi apoi oxidaţi. Totuşi, acest proces glicolitic nu reprezintă singura modalitate prin care glucoza poate fi degradată şi folosită pentru producerea de energie. Un al doilea mecanism important de degradare şi oxidare a glucozei se numeşte *calea pentozo-fosfaţilor* (sau *calea fosfogluconaţilor*), responsabilă de *până la 30% din glucoza metabolizată la nivelul ficatului şi de un procent chiar mai mare la nivelul adipocitelor.*

Această cale este deosebit de importantă deoarece poate furniza energie independent de toate enzimele ciclului acidului citric şi, prin urmare, reprezintă o cale alternativă a metabolismului energetic atunci când la nivelul celulelor apar anumite anomalii enzimatice. Această cale are capacitatea specială de a furniza energie mai multor procese de sinteză celulară.

Eliberarea de dioxid de carbon şi hidrogen pe calea pentozo-fosfaţilor. Figura 68-8 prezintă majoritatea reacţiilor chimice din calea pentozo-fosfaţilor. Se observă că glucoza, în cursul câtorva etape de conversie, poate elibera o moleculă de dioxid de carbon şi patru atomi de hidrogen, rezultând un carbohidrat cu cinci atomi de carbon, D-ribuloza. Aceasta se transformă progresiv în alţi câţiva carbohidraţi cu cinci, patru, şapte şi trei atomi de carbon. În final, diverse combinaţii ale acestor carbohidraţi pot resintetiza glucoza. Totuşi, *doar cinci molecule de glucoză sunt resintetizate pentru fiecare şase molecule de glucoză care intră iniţial în ciclul de reacţii.* Cu alte cuvinte, calea pentozo-fosfaţilor este un proces ciclic în care se metabolizează o moleculă de glucoză la fiecare parcurgere a ciclului. Astfel, prin repetarea ciclului de nenumărate ori, toată glucoza poate fi convertită în dioxid de carbon şi hidrogen, iar hidrogenul poate urma calea fosforilării oxidative pentru formarea de ATP; adesea, însă, hidrogenul este utilizat pentru sinteza de lipide sau alte substanţe, după cum va fi arătat mai jos.

Utilizarea hidrogenului pentru sinteza de lipide; rolul nicotinamid-adenin-dinucleotid fosfatului. Hidrogenul eliberat în cursul ciclului pentozo-fosfaţilor nu se combină cu NAD^+ aşa cum se întâmplă în calea glicolizei, ci se combină cu nicotinamid-adenin-dinucleotid fosfatul ($NADP^+$), care este aproape identic cu NAD^+ cu excepţia unui radical fosfat suplimentar, P. Această diferenţă este deosebit de importantă deoarece numai hidrogenul legat de $NADP^+$ sub formă de NADPH poate fi folosit pentru sinteza de lipide din carbohidraţi (aşa cum va fi discutat în Capitolul 69) şi pentru sinteza altor substanţe.

Atunci când calea glicolitică de utilizare a glucozei este încetinită din cauza inactivităţii celulare, calea pentozo-fosfaţilor rămâne funcţională (în special la nivelul ficatului) pentru a degrada excesul de glucoză care continuă să fie transportat în celule. Astfel, se acumulează NADPH care contribuie la transformarea acetil-CoA, obţinut de asemenea din glucoză, în lanţuri lungi de acizi graşi. Aceasta reprezintă o altă modalitate prin care energia din molecula de glucoză este folosită în alt scop decât sinteza de ATP – în acest caz, pentru *formarea şi depozitarea lipidelor în organism.*

Conversia glucozei în glicogen sau lipide

Atunci când glucoza nu este necesară imediat pentru obţinerea de energie, surplusul de glucoză care continuă să pătrundă în celule este fie depozitat sub formă de glicogen, fie transformat în lipide. Glucoza este depozitată în mod preferenţial sub formă de glicogen până când se atinge capacitatea maximă de stocare a celulelor – o cantitate suficientă pentru a asigura energia necesară organismului timp de numai 12-24 de ore.

Când celulele cu depozite de glicogen (în principal celulele hepatice şi musculare) sunt aproape saturate în glicogen, surplusul de glucoză este transformat în lipide la nivelul ficatului şi al adipocitelor, şi depozitat sub formă de lipide în adipocite. Alte etape ale acestui proces chimic de conversie sunt discutate în Capitolul 69.

Formarea de carbohidraţi din proteine şi lipide – gluconeogeneza

Atunci când depozitele de carbohidraţi ale organismului scad sub valoarea normală, cantităţi moderate de glucoză pot fi

obținute din *aminoacizi* și din gruparea *glicerol* a lipidelor. Acest proces se numește *gluconeogeneză*.

Gluconeogeneza este deosebit de importantă în prevenirea scăderii excesive a concentrației sangvine de glucoză în timpul postului alimentar. Glucoza reprezintă principalul substrat al producerii de energie în țesuturi precum creierul și hematiile, astfel încât în sânge trebuie să existe cantități adecvate de glucoză timp de câteva ore între mese. Ficatul joacă un rol esențial în menținerea nivelurilor plasmatice ale glucozei în perioadele de repaus alimentar prin transformarea glicogenului depozitat în glucoză (glicogenoliză) și prin sintetizarea de glucoză, în special din lactat și aminoacizi (gluconeogeneză). Aproximativ 25% din producția hepatică de glucoză în perioadele de repaus alimentar provine din gluconeogeneză, contribuind la asigurarea unei cantități constante de glucoză pentru creier. În timpul postului alimentar prelungit, rinichii pot de asemenea sintetiza cantități considerabile de glucoză din aminoacizi și alți precursori.

Aproximativ 60% din aminoacizii proteinelor organismului pot fi ușor transformați în carbohidrați; restul de 40% prezintă configurații chimice din cauza cărora această conversie este dificilă sau imposibilă. Fiecare aminoacid este transformat în glucoză printr-un proces chimic ușor diferit. De exemplu, alanina poate fi transformată direct în acid piruvic prin simplă dezaminare; acidul piruvic este apoi convertit în glucoză sau depozitat sub formă de glicogen. Unii dintre aminoacizii cu structură mai complexă pot fi transformați în diferiți carbohidrați care conțin trei, patru, cinci sau șapte atomi de carbon. Aceștia pot urma calea fosfogluconaților, fiind convertiți în final în glucoză. Astfel, prin dezaminare și alte câteva interconversii simple, mulți dintre aminoacizi pot fi transformați în glucoză. Interconversii similare pot transforma glicerolul în glucoză sau glicogen.

Reglarea gluconeogenezei

Principalii stimuli care cresc rata gluconeogenezei sunt reprezentați de reducerea concentrației intracelulare de carbohidrați și scăderea nivelurilor sangvine de glucoză. Reducerea concentrației carbohidraților poate inversa în mod direct multe dintre reacțiile glicolizei și ale căii fosfogluconaților, permițând astfel transformarea aminoacizilor dezaminați și a glicerolului în carbohidrați. În plus, *cortizolul* este un hormon deosebit de important în reglarea acestui proces, după cum va fi prezentat în secțiunea următoare.

Efectul corticotropinei și glucocorticoizilor asupra gluconeogenezei. Atunci când la nivel celular nu există cantități adecvate de carbohidrați, adenohipofiza, din motive incomplet elucidate, secretă cantități crescute de *corticotropină*. Acest hormon stimulează corticala glandelor suprarenale să producă mari cantități de *hormoni glucocorticoizi*, în special *cortizol*. La rândul său, cortizolul mobilizează proteinele din aproape toate celulele organismului, care devin astfel disponibile sub formă de aminoacizi în lichidele organismului. O mare parte din acești aminoacizi sunt dezaminați imediat la nivel hepatic și devin substraturi ideale pentru conversie în glucoză. Prin urmare, una dintre cele mai importante modalități de stimulare a gluconeogenezei este eliberarea glucocorticoizilor din glandele corticosuprarenale.

Glucoza sangvină

Concentrația normală a glucozei în sânge după o perioadă de repaus alimentar de 3-4 ore este de aproximativ 90 mg/dl. După o masă bogată în carbohidrați, concentrația depășește rareori valoarea de 140 mg/dl, cu excepția cazului în care persoana respectivă are diabet zaharat, afecțiune discutată în Capitolul 79.

Reglarea concentrației sangvine a glucozei este strâns legată de hormonii pancreatici, insulina și glucagonul; acest subiect este discutat în detaliu în Capitolul 79 în legătură cu rolurile acestor hormoni.

Bibliografie

Ceulemans H, Bollen M: Functional diversity of protein phosphatase-1, a cellular economizer and reset button. Physiol Rev 84:1, 2004.

Dashty M: A quick look at biochemistry: carbohydrate metabolism. Clin Biochem 46:1339, 2013.

Jackson JB: A review of the binding-change mechanism for proton-translocating transhydrogenase. Biochim Biophys Acta 1817:1839, 2012.

Krebs HA: The tricarboxylic acid cycle. Harvey Lect 44:165, 1948.

Koliaki C, Roden M: Hepatic energy metabolism in human diabetes mellitus, obesity and non-alcoholic fatty liver disease. Mol Cell Endocrinol 379:35, 2013.

Kunji ER, Robinson AJ: Coupling of proton and substrate translocation in the transport cycle of mitochondrial carriers. Curr Opin Struct Biol 20:440, 2010.

Kuo T, Harris CA, Wang JC: Metabolic functions of glucocorticoid receptor in skeletal muscle. Mol Cell Endocrinol 380:79, 2013.

Lin HV, Accili D: Hormonal regulation of hepatic glucose production in health and disease. Cell Metab 14:9, 2011.

Murphy MP: How mitochondria produce reactive oxygen species. Biochem J 417:1, 2009.

Nogueiras R, Habegger KM, Chaudhary N, et al: Sirtuin 1 and sirtuin 3: physiological modulators of metabolism. Physiol Rev 92:1479, 2012.

O'Neill LA, Hardie DG: Metabolism of inflammation limited by AMPK and pseudo-starvation. Nature 493:346, 2013.

Ramnanan CJ, Edgerton DS, Kraft G, et al: Physiologic action of glucagon on liver glucose metabolism. Diabetes Obes Metab 13(Suppl 1):118, 2011.

Sun F, Zhou Q, Pang X, et al: Revealing various coupling of electron transfer and proton pumping in mitochondrial respiratory chain. Curr Opin Struct Biol 23:526, 2013.

Szabo I, Zoratti M: Mitochondrial channels: ion fluxes and more. Physiol Rev 94:519, 2014.

Unger RH, Cherrington AD: Glucagonocentric restructuring of diabetes: a pathophysiologic and therapeutic makeover. J Clin Invest 122:4, 2012.

Metabolismul lipidelor

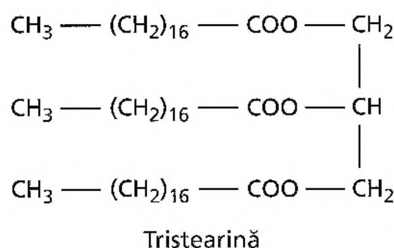
Unii compuși chimici din alimente și din organism sunt clasificați ca *lipide.* Acestea includ (1) *lipidele neutre,* numite și *trigliceride;* (2) *fosfolipidele;* (3) *colesterolul;* și (4) alte câteva lipide de mai mică importanță. Din punct de vedere chimic, gruparea lipidică de bază a trigliceridelor și fosfolipidelor este reprezentată de *acizii grași,* care sunt acizi organici cu lanț lung. Un acid gras tipic, acidul palmitic, are următoarea formulă: $CH_3(CH_2)_{14}COOH$.

Deși colesterolul nu conține acizi grași, nucleul său sterolic este sintetizat din porțiuni ale moleculelor de acizi grași, care îi conferă multe din proprietățile fizice și chimice ale altor substanțe lipidice.

Trigliceridele sunt utilizate în organism în principal ca sursă energetică pentru diferite procese metabolice, rol aproape identic cu cel al carbohidraților. Totuși, unele lipide, în special colesterolul, fosfolipidele și cantități mici de trigliceride, sunt folosite pentru formarea membranelor tuturor celulelor din organism și pentru desfășurarea altor funcții celulare.

STRUCTURA CHIMICĂ DE BAZĂ A TRIGLICERIDELOR (A LIPIDELOR NEUTRE)

Întrucât cea mai mare parte a acestui capitol detaliază utilizarea trigliceridelor ca sursă de energie, trebuie înțeleasă structura tipică a unei molecule trigliceridice.



Tristearină

Se observă faptul că trei molecule de acizi grași cu lanț lung sunt legate de o moleculă de glicerol. Cei trei acizi grași care se întâlnesc cel mai frecvent în componența trigliceridelor din corpul uman sunt (1) *acidul stearic* (în exemplul tristearinei de mai sus), care are un lanț cu 18 atomi de carbon și este complet saturat cu atomi de hidrogen; (2) *acidul oleic,* care prezintă de asemenea un lanț cu 18 atomi de carbon, dar are o dublă legătură la mijlocul lanțului; și (3) *acidul palmitic,* care are 16 atomi de carbon și este complet saturat.

TRANSPORTUL LIPIDELOR PRIN LICHIDELE ORGANISMULUI

TRANSPORTUL TRIGLICERIDELOR ȘI AL ALTOR LIPIDE DIN TRACTUL GASTROINTESTINAL PE CALE LIMFATICĂ – CHILOMICRONII

Așa cum a fost explicat în Capitolul 66, aproape toate lipidele din alimente, cu excepția câtorva acizi grași cu lanț scurt, sunt absorbite de la nivel intestinal în circulația limfatică. În cursul digestiei, majoritatea trigliceridelor sunt scindate în monogliceride și acizi grași. Apoi, în timpul pasajului prin celulele epiteliale intestinale, din monozaharide și acizi grași sunt resintetizate noi molecule de trigliceride care pătrund în circulația limfatică sub forma unor picături mici, dispersate, numite *chilomicroni* (**Figura 69-1**), ale căror diametre variază între 0,08-0,6 microni. Pe suprafața externă a chilomicronilor este absorbită o cantitate mică de *apoproteină B.* Restul moleculelor proteice proemină în apa înconjurătoare crescând astfel stabilitatea suspensiei de chilomicroni în lichidul limfatic și prevenind aderența lor la pereții vaselor limfatice.

Cea mai mare parte a colesterolului și fosfolipidelor absorbite de la nivelul tracului gastrointestinal intră în componența chilomicronilor. Așadar, deși chilomicronii sunt alcătuiți în principal din trigliceride, ei conțin și fosfolipide în proporție de 9%, colesterol 3% și apoproteină B 1%. Chilomicronii sunt apoi transportați ascendent prin ductul toracic și deversați în circulația venoasă la nivelul joncțiunii dintre vena jugulară și vena subclavie.

ÎNDEPĂRTAREA CHILOMICRONILOR DIN SÂNGE

După aproximativ 1 oră de la ingestia unei mese bogate în lipide, concentrația plasmatică de chilomicroni poate crește la 1-2% din plasma totală și, din cauza dimensiunii mari a chilomicronilor, plasma are un aspect tulbure, uneori de culoare galbenă. Totuși, chilomicronii au un timp de înjumătățire mai mic de 1 oră, astfel încât plasma își recapătă aspectul limpede în decurs de câteva ore. Lipidele din chilomicroni sunt eliminate cu precădere în felul următor.

Trigliceridele din chilomicroni sunt hidrolizate sub acțiunea lipoprotein lipazei, iar lipidele sunt depozitate în

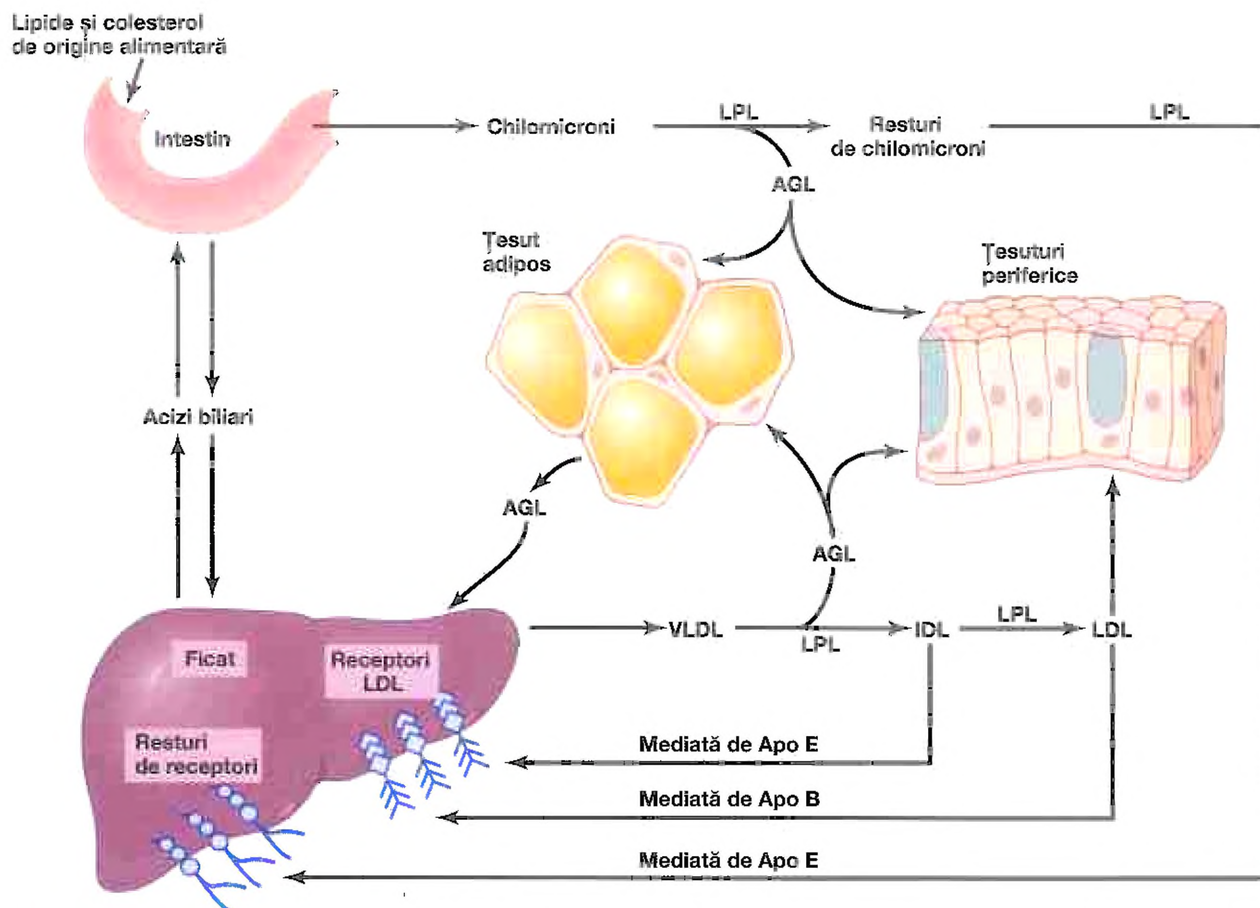


Figura 69-1. Reprezentare schematică a principalelor căi de metabolizare a chilomicronilor sintetizați la nivel intestinal și a lipoproteinelor cu densitate foarte mică sintetizate la nivel hepatic. Apo B, apolipoproteină B; Apo E, apolipoproteină E; AGL, acizi grași liberi; IDL, lipoproteine cu densitate intermediară; LDL, lipoproteine cu densitate mică; LPL, lipoprotein lipază.

țesutul adipos. Majoritatea chilomicronilor sunt îndepărtați din circulația sangvină pe măsură ce traversează capilarele de la nivelul diferitelor țesuturi, în special țesutul adipos, mușchii scheletici și cordul. Aceste țesuturi sintetizează o enzimă numită *lipoprotein lipază*, care este transportată la suprafața celulelor endoteliale ale capilarelor unde hidrolizează trigliceridele din chilomicroni pe măsură ce aceștia ajung în contact cu peretele endotelial, eliberând acizi grași și glicerol (a se vedea **Figura 69-1**).

Deoarece acizii grași eliberați din chilomicroni sunt foarte miscibili cu membranele celulare, ei difuzează în adipocitele din țesutul gras și în celulele musculare. În interiorul acestor celule, acizii grași pot fi utilizați ca sursă de energie sau pentru resinteza trigliceridelor, noile molecule de glicerol fiind furnizate prin procesele metabolice ale celulelor de depozit, după cum se va discuta ulterior în acest capitol. Lipaza determină de asemenea hidroliza fosfolipidelor, cu eliberare de acizi grași care vor fi depozitați în celule în același mod.

După îndepărtarea trigliceridelor din chilomicroni, *resturile de chilomicroni* bogate în colesterol sunt rapid eliminate din plasmă. Resturile de chilomicroni se leagă de receptori aflați pe celulele endoteliale de la nivelul sinusoidelor hepatice. *Apolipoproteina E* de pe suprafața resturilor de chilomicroni și cea secretată de celulele hepatice joacă de asemenea un rol important în inițierea îndepărtării acestor lipoproteine plasmatice.

„Acizii grași liberi"sunt transportați prin sânge legați de albumină

Atunci când lipidele depozitate în țesutul adipos trebuie utilizate în altă parte a corpului ca sursă de energie, este necesar ca acestea să fie transportate din țesutul adipos către celelalte țesuturi. Transportul se realizează în principal sub formă de *acizi grași liberi*, care rezultă din hidroliza trigliceridelor în acizi grași și glicerol.

Există cel puțin două clase de stimuli care joacă roluri importante în inițierea hidrolizei. În primul rând, atunci când cantitatea de glucoză disponibilă la nivelul adipocitului este insuficientă, unul din produșii de degradare ai glucozei, *α-glicerofosfatul*, este de asemenea prezent în cantități insuficiente. Deoarece această substanță este necesară pentru a menține fracția glicerolului din trigliceride, rezultatul este hidroliza trigliceridelor. În al doilea rând, *o lipază celulară hormon-sensibilă* poate fi activată de câțiva hormoni secretați de glandele endocrine, ceea ce determină hidroliza rapidă a trigliceridelor. Acest proces este discutat ulterior în capitol.

După ce părăsesc adipocitele, acizii grași se ionizează puternic în plasmă, iar grupările ionice se combină imediat cu moleculele de albumină ale proteinelor plasmatice. Acizii grași legați în această manieră se numesc *acizi grași liberi* sau *acizi grași neesterificați*, pentru a-i deosebi de alți acizi grași din

plasmă prezenți sub formă de (1) esteri ai glicerolului, (2) colesterol, sau (3) alți compuși.

Concentrația plasmatică a acizilor grași liberi în condiții de repaus este de aproximativ 15 mg/dl, ceea ce echivalează cu o cantitate totală de numai 0,45 grame de acizi grași în tot sistemul circulator. Totuși, această cantitate mică reprezintă aproape în întregime transportul de acizi grași dintr-o parte a corpului în alta, din următoarele motive:

1. În ciuda cantității extrem de mici de acizi grași liberi din sânge, rata „turnover"-ului este extrem de rapidă: *jumătate dintre acizii grași plasmatici sunt înlocuiți cu noi acizi grași la fiecare 2-3 minute.* Astfel se poate calcula că, la o asemenea rată, aproape tot necesarul energetic normal al organismului poate fi obținut prin oxidarea acizilor grași liberi transportați, fără a utiliza carbohidrații sau proteinele ca surse de energie.
2. Situațiile care cresc rata de utilizare a lipidelor ca sursă energetică cresc și concentrația acizilor grași liberi în sânge; de fapt, concentrația lor crește uneori de cinci până la opt ori. O astfel de creștere semnificativă se întâlnește în special în caz de *inaniție* sau *diabet zaharat*; în ambele situații, carbohidrații nu sunt folosiți aproape deloc ca sursă de energie.

În condiții normale, doar 3 molecule de acizi grași se leagă de fiecare moleculă de albumină, însă atunci când necesarul de transport al acizilor grași crește semnificativ, până la 30 de molecule de acizi grași se pot lega de o singură moleculă de albumină. Acest lucru indică gradul mare de variabilitate a ratei transportului de lipide în funcție de diferitele situații fiziologice.

Lipoproteinele – rolul special în transportul colesterolului și al fosfolipidelor

În faza interprandială, după ce toți chilomicronii au fost îndepărtați din sânge, peste 95% din totalul lipidelor plasmatice se găsesc sub formă de *lipoproteine.* Aceste lipide sunt particule mici – mult mai mici decât chilomicronii, dar similare din punct de vedere al compoziției calitative – conținând *trigliceride, colesterol, fosfolipide* și *proteine.* Concentrația totală a lipoproteinelor plasmatice este în medie de aproximativ 700 miligrame per 100 mililitri de plasmă – adică, 700 mg/dl - și cuprinde următorii constituenți lipoproteici:

	mg/dl de plasmă
Colesterol	180
Fosfolipide	160
Trigliceride	160
Proteine	200

Tipuri de lipoproteine. Pe lângă chilomicroni, care sunt lipoproteine cu moleculă foarte mare, există patru tipuri principale de lipoproteine, clasificate în funcție de valoarea densității măsurată prin ultracentrifugare: (1) *lipoproteine cu densitate foarte mică (VLDL),* care conțin concentrații mari de trigliceride și concentrații moderate de colesterol și fosfolipide; (2) *lipoproteine cu densitate intermediară (IDL),* care sunt VLDL din care s-a eliminat un procent de trigliceride, astfel încât concentrațiile colesterolului și fosfolipidelor sunt mai mari; (3) *lipoproteine cu densitate mică (LDL),* care provin din IDL prin îndepărtarea aproape completă a trigliceridelor, astfel încât au o concentrație foarte mare de colesterol și o concentrație moderat crescută de fosfolipide; și (4) *lipoproteine cu densitate mare (HDL),* care au o concentrație ridicată de proteine (aproximativ 50%), dar concentrații mult mai mici de colesterol și fosfolipide.

Sinteza și rolul lipoproteinelor. Aproape toate lipoproteinele sunt formate la nivelul ficatului, unde se sintetizează și cea mai mare parte a colesterolului, fosfolipidelor și trigliceridelor plasmatice. În plus, la nivelul epiteliului intestinal, în cursul absorbției acizilor grași din intestin, sunt sintetizate mici cantități de HDL.

Principalul rol al lipoproteinelor este de a transporta prin sânge componentele lipidice din structura lor. VLDL transportă trigliceridele sintetizate la nivel hepatic mai ales către țesutul adipos, în timp ce alte lipoproteine joacă un rol deosebit de important în diferitele etape ale transportului fosfolipidelor și colesterolului de la ficat către țesuturile periferice sau din periferie către ficat. Ulterior în cadrul acestui capitol vor fi prezentate în detaliu aspectele speciale ale transportului colesterolului în legătură cu *ateroscleroza,* care se caracterizează prin formarea de depozite lipidice la nivelul pereților arterelor.

Depozitele de lipide

Țesutul adipos

Lipidele sunt depozitate în cantități mari în două țesuturi principale ale organismului, *țesutul adipos* și *ficatul.* Țesutul adipos este adesea denumit *depozitul de grăsime* sau, mai simplu, țesutul gras.

Una dintre principalele funcții ale țesutului adipos este de a depozita trigliceridele până când acestea sunt necesare în altă parte a corpului ca sursă de energie. Alte roluri sunt de a asigura *izolarea termică* a corpului, așa cum se va discuta în Capitolul 74, și *secreția de hormoni,* precum *leptină* și *adiponectină,* care influențează numeroase funcții ale organismului, inclusiv apetitul și consumul de energie, după cum se va prezenta în Capitolul 72.

Celulele adipoase (adipocitele) depozitează trigliceride. Celulele adipoase (adipocitele) din țesutul adipos sunt fibroblaști modificați care depozitează trigliceride în stare aproape pură în cantități de până la 80-95% din întregul volum al celulei. În general, trigliceridele din interiorul adipocitelor de găsesc sub formă lichidă. Atunci când țesuturile sunt expuse la temperaturi scăzute timp îndelungat, în decurs de câteva săptămâni, lanțurile acizilor grași din trigliceridele adipocitare se scurtează sau se desaturează cu scopul scăderii temperaturii lor de topire, astfel încât lipidele rămân întotdeauna în stare lichidă. Această proprietate este deosebit de importantă, deoarece numai lipidele în stare lichidă pot fi hidrolizate și transportate la alte celule.

Adipocitele pot sintetiza cantități foarte mici de acizi grași și trigliceride din carbohidrați; această funcție suplimentează sinteza hepatică de lipide, după cum se va discuta ulterior în acest capitol.

Lipazele tisulare permit schimbul de lipide între țesutul adipos și sânge. După cum a fost menționat anterior, în țesutul adipos există cantități foarte mari de lipaze. Unele dintre aceste enzime catalizează depozitarea de trigliceride celulare din chilomicroni și lipoproteine. Altele, atunci când sunt activate de hormoni, determină scindarea trigliceridelor din adipocite,

ceea ce are drept rezultat mobilizarea de acizi grași liberi. Din cauza schimbului rapid de acizi grași, trigliceridele din adipocite sunt reînnoite aproximativ o dată la 2-3 săptămâni, ceea ce înseamnă că lipidele depozitate astăzi la nivel tisular nu sunt aceleași de acum o lună, fapt ce subliniază caracterul dinamic al depozitelor de lipide.

Lipidele hepatice

Principalele roluri ale ficatului în metabolismul lipidelor sunt (1) degradarea acizilor grași în compuși de dimensiuni mai mici care pot fi utilizați ca sursă de energie; (2) sinteza de trigliceride, în principal din carbohidrați, dar în mai mică măsură și din proteine; și (3) sinteza altor lipide din acizi grași, în special colesterol și fosfolipide.

La nivel hepatic există cantități mari de trigliceride (1) în timpul stadiilor inițiale ale inaniției, (2) în diabetul zaharat și (3) în orice situație în care lipidele sunt utilizate ca sursă de energie în locul carbohidraților. În aceste situații, de la nivelul țesutului adipos sunt mobilizate cantități foarte mari de trigliceride, care sunt transportate sub formă de acizi grași liberi prin sânge și redepozitate sub formă de trigliceride la nivel hepatic unde se desfășoară etapele inițiale al degradării lipidelor. Astfel, în condiții fiziologice normale, cantitatea totală de trigliceride din ficat este în mare măsură determinată de rata globală a utilizării lipidelor ca sursă de energie.

La nivelul ficatului se pot acumula cantități foarte mari de lipide și în *lipodistrofie*, o afecțiune caracterizată prin atrofierea sau deficitul genetic al țesutului adipos.

Pe lângă trigliceride, celulele hepatice conțin și cantități mari de fosfolipide și colesterol, care sunt sintetizate în mod continuu de către ficat. De asemenea, celulele hepatice o au capacitate mai mare de a desatura acizii grași decât alte țesuturi, astfel încât trigliceridele hepatice au în mod normal un grad mai mare de desaturare decât trigliceridele din țesutul adipos. Această capacitate a ficatului de a desatura acizii grași este importantă din punct de vedere funcțional pentru toate țesuturile organismului deoarece multe elemente structurale ale celulelor conțin cantități rezonabile de lipide nesaturate, iar sursa principală a acestora este ficatul. Desaturarea este realizată de o dehidrogenază din celulele hepatice.

Utilizarea trigliceridelor ca sursă de energie: formarea adenozin trifosfatului

Aportul alimentar de lipide variază considerabil în funcție de cultură, reprezentând în medie de la 10-15% din aportul caloric la unele populații din Asia până la 35-50% din totalul caloriilor la multe populații din țările vestice. Astfel, în cazul multor indivizi utilizarea lipidelor ca sursă de energie este la fel de importantă ca și folosirea carbohidraților. În plus, mulți dintre carbohidrații ingerați în cadrul fiecărei mese sunt transformați în trigliceride, care sunt depozitate și utilizate ulterior ca sursă de energie sub forma acizilor grași eliberați din trigliceride.

Hidroliza trigliceridelor în acizi grași și glicerol. Prima etapă a utilizării trigliceridelor în scop energetic este hidroliza lor în acizi grași și glicerol. Ulterior, atât acizii grași cât și glicerolul sunt transportați prin sânge către țesuturile active, unde vor fi oxidați pentru a elibera energie. Aproape toate celulele – cu unele excepții, precum țesutul cerebral și hematiile – pot folosi acizii grași ca sursă de energie.

Odată pătruns în țesutul aflat în activitate, glicerolul este imediat transformat sub acțiunea enzimelor intracelulare în *glicerol-3-fosfat*, care urmează calea glicolitică de degradare a glucozei, fiind astfel folosit pentru producerea de energie. Înainte ca acizii grași să poată fi folosiți în scop energetic, ei trebuie prelucrați suplimentar la nivelul mitocondriilor.

Pătrunderea acizilor grași în mitocondrii. Degradarea și oxidarea acizilor grași se desfășoară numai în mitocondrii. Prin urmare, primul pas în utilizarea acizilor grași este transportul acestora în interiorul mitocondriilor. Acest proces de transport este mediat de un transportor, *carnitina*. După ce pătrund în mitocondrii, acizii grași se detașează de carnitină și sunt degradați și oxidați.

Degradarea acizilor grași în acetil coenzimă A prin beta-oxidare. Molecula de acid gras este degradată la nivelul mitocondriei prin eliberarea progresivă a unor segmente de câte doi atomi de carbon fiecare sub formă de *acetil coenzimă A (acetil-CoA)*. Acest proces de degradare a acizilor grași, redat în **Figura 69-2**, se numește *beta-oxidare*.

Pentru a înțelege etapele esențiale ale procesului de beta-oxidare, trebuie remarcat că în Ecuația 1 din **Figura 68-2**, primul pas este reprezentat de combinarea moleculei de acid gras cu o moleculă de coenzimă A (CoA) pentru a forma acil-CoA. În ecuațiile 2, 3 și 4, *carbonul beta* (al doilea carbon din dreapta) al acil-CoA se leagă de o moleculă de oxigen – cu alte cuvinte, carbonul beta este oxidat.

Ulterior, în Ecuația 5, porțiunea din dreapta moleculei cuprinzând doi atomi de carbon este scindată, iar acetil-CoA rezultat este eliberat în lichidul intracelular. În același timp, o altă moleculă de CoA se leagă de capătul porțiunii restante a

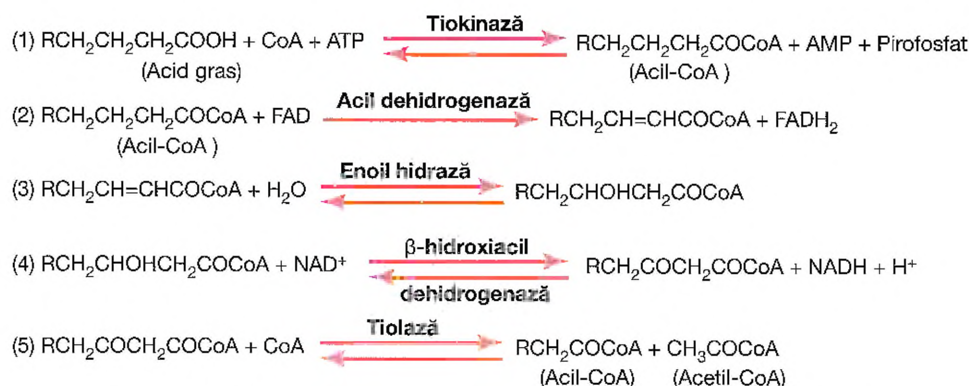
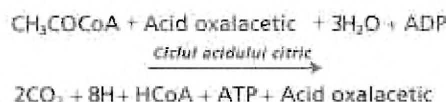


Figura 69-2. Beta-oxidarea acizilor grași în scopul producerii acetil coenzimei A.

moleculei de acid gras și astfel se formează o nouă moleculă de acil-CoA; această moleculă are însă cu doi atomi de carbon mai puțin ca urmare a separării primei molecule de acetil-CoA de la capătul terminal.

În continuare, molecula mai scurtă de acil-CoA intră în Ecuația 2 și parcurge Ecuațiile 3, 4 și 5 ceea ce are ca rezultat eliberarea unei noi molecule de acetil-CoA și scurtarea moleculei inițiale de acid gras cu încă doi atomi de carbon. Pe lângă formarea moleculelor de acetil-CoA, din molecula de acid gras se eliberează și câte patru atomi de hidrogen de fiecare dată, separați complet de acetil-CoA.

Oxidarea acetil-CoA. Moleculele de acetil-CoA formate prin beta-oxidarea acizilor grași la nivel mitocondrial intră imediat în *ciclul acidului citric* (a se vedea Capitolul 68), combinându-se inițial cu acidul oxalacetic pentru a forma acid citric, care va fi ulterior degradat în dioxid de carbon și atomi de hidrogen. Hidrogenul este apoi oxidat de către *sistemul oxidativ chemiosmotic al mitocondriilor*, care a fost explicat în Capitolul 68. Reacția netă pentru fiecare moleculă de acetil-CoA din ciclul acidului citric este următoarea:


$$CH_3COCoA + \text{Acid oxalacetic} + 3H_2O + ADP \xrightarrow{\text{Ciclul acidului citric}} 2CO_2 + 8H + HCoA + ATP + \text{Acid oxalacetic}$$

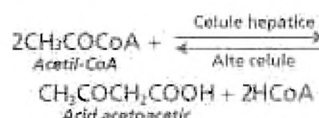
Astfel, după degradarea inițială a acizilor grași în acetil-CoA, etapa finală a metabolizării lor este exact aceeași cu metabolizarea acetil-CoA format din acid piruvic în metabolismul glucozei. Surplusul de atomi de hidrogen este de asemenea oxidat de *sistemul oxidativ chemiosmotic al mitocondriilor* implicat și în oxidarea carbohidraților, eliberând cantități mari de adenozin trifosfat (ATP).

Din oxidarea acizilor grași rezultă cantități mari de ATP. În **Figura 69-2** se observă eliberarea a patru atomi de hidrogen sub formă de flavin-adenin-dinucleotid redus ($FADH_2$), nicotinamid-adenin-dinucleotid redus (NADH) și H^+ de fiecare dată când o moleculă de acetil-CoA este scindată din lanțul acizilor grași. Prin urmare, pentru fiecare moleculă de acid stearic care este scindată în 9 molecule de acetil-CoA, sunt îndepărtați 32 de atomi de hidrogen. În plus, pentru fiecare din cele 9 molecule de acetil-CoA care sunt degradate ulterior în ciclul acidului citric, rezultă încă 8 atomi de hidrogen, ceea ce înseamnă încă 72 atomi de hidrogen. În concluzie, din degradarea fiecărei molecule de acid stearic sunt eliberați în total 104 atomi de hidrogen. Dintre aceștia, 34 sunt separați din acizii grași de către flavoproteine, iar 70 sunt separați de către nicotinamid-adenin-dinucleotid (NAD^+) sub formă de NADH și H^+.

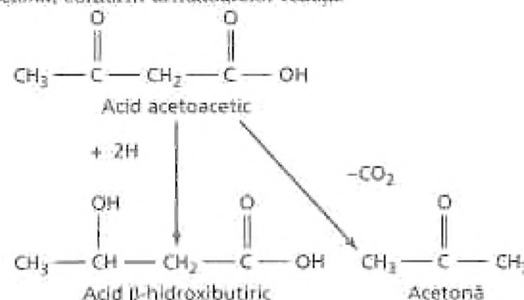
Aceste două grupuri de atomi de hidrogen sunt oxidate la nivelul mitocondriilor, așa cum a fost discutat în Capitolul 68, însă pătrund în sistemul oxidativ la niveluri diferite. Așadar, pentru fiecare din cei 34 atomi de hidrogen din flavoproteine se sintetizează 1 moleculă de ATP, iar pentru fiecare din cei 70 atomi de hidrogen din NADH și H^+ se sintetizează 1,5 molecule de ATP. Aceasta înseamnă 34 plus 105, adică un total de 139 molecule de ATP formate prin oxidarea hidrogenului provenit din fiecare moleculă de acid stearic. Alte nouă molecule de ATP se formează în ciclul acidului citric (separat de ATP-ul eliberat prin oxidarea hidrogenului), câte una pentru fiecare din cele nouă molecule de acetil-CoA metabolizate. În consecință, prin oxidarea completă a unei molecule de acid stearic se formează în total 148 molecule de ATP. Însă, pentru combinarea inițială a CoA cu molecula de acid stearic se consumă două legături macroergice, astfel încât *beneficiul net* este de 146 molecule de ATP.

Formarea de acid acetoacetic la nivel hepatic și transportul acestuia prin sânge

O parte semnificativă a degradării inițiale a acizilor grași are loc la nivel hepatic, în special atunci când lipidele sunt folosite în cantități foarte mari pentru producerea de energie. Totuși, ficatul utilizează doar o mică parte din acizii grași pentru procesele metabolice intrinseci proprii. În schimb, după ce lanțurile de acizi grași au fost scindate în acetil-CoA, are loc condensarea a două molecule de acetil-CoA pentru formarea unei molecule de acid acetoacetic, care este apoi transportată prin sânge către restul celulelor organismului unde va fi folosită în scop energetic. Reacțiile chimice sunt următoarele:


$$\underset{\text{Acetil-CoA}}{2CH_3COCoA} + \underset{\text{Alte celule}}{\overset{\text{Celule hepatice}}{\rightleftharpoons}} \underset{\text{Acid acetoacetic}}{CH_3COCH_2COOH} + 2HCoA$$

O parte din acidul acetoacetic este convertită în *acid β-hidroxibutiric*, iar cantități foarte mici sunt transformate în *acetonă*, conform următoarelor reacții:



Acidul acetoacetic, acidul β-hidroxibutiric și acetona difuzează liber prin membranele celulelor hepatice și sunt transportați prin sânge către țesuturile periferice. La acest nivel ei difuzează din nou în celule unde au loc reacții în sens invers, cu formarea de molecule de acetil-CoA. Aceste molecule intră în ciclul acidului citric și sunt oxidate în scop energetic, așa cum a fost explicat.

În mod normal, acidul acetoacetic și acidul β-hidroxibutiric care pătrund în circulație sunt transportați atât de rapid către țesuturi, încât concentrația plasmatică a ambilor acizi depășește rareori 3 mg/dl. În ciuda acestor *concentrații* plasmatice scăzute, de fapt sunt transportate *cantități* mari, lucru valabil și pentru transportul de acizi grași liberi. Transportul rapid al ambelor substanțe este urmarea solubilității lor ridicate în membranele celulelor țintă, ceea ce permite difuziunea lor aproape instantanee în celule.

Cetoza din inaniție, diabet zaharat și alte afecțiuni. Concentrațiile din sânge și din lichidele interstițiale ale acidului acetoacetic, acidului β-hidroxibutiric și acetonei pot crește uneori la niveluri mult mai mari decât cele normale; această stare se numește *cetoză* deoarece acidul acetoacetic este un cetoacid. Cei trei compuși se numesc *corpi cetonici*. Cetoza apare în special ca o consecință a inaniției, la persoanele cu diabet zaharat și uneori chiar și atunci când dieta este alcătuită aproape

în întregime din lipide. În toate aceste situații nu se metabolizează aproape deloc carbohidrați – în inaniție și în cazul unei diete foarte bogate în lipide deoarece carbohidrații nu sunt disponibili, iar în diabetul zaharat pentru că nu există insulină care să stimuleze transportul glucozei în interiorul celulelor.

Atunci când nu se utilizează carbohidrați pentru producerea de energie, aproape toată energia necesară organismului trebuie obținută din metabolizarea lipidelor. După cum se va preciza ulterior în acest capitol, absența carbohidraților crește rata mobilizării de acizi grași de la nivelul țesutului adipos. În plus, mai mulți factori hormonali – precum secreția crescută de glucocorticoizi la nivelul glandelor corticosuprarenale, secreția crescută de glucagon la nivel pancreatic și secreția scăzută de insulină la nivel pancreatic – contribuie suplimentar la mobilizarea acizilor grași din țesuturile adipoase. Prin urmare, sunt furnizate cantități foarte mari de acizi grași (1) celulelor țesuturilor periferice, pentru utilizare în scop energetic și (2) celulelor hepatice, unde acizii grași sunt transformați în cea mai mare parte în corpi cetonici.

Corpii cetonici sunt eliminați din ficat și transportați către celule. Din mai multe motive, celulele au o capacitate limitată de oxidare a corpilor cetonici. Cel mai important motiv este acela că unul dintre produșii metabolismului carbohidraților este *oxalacetatul* care trebuie să se lege de acetil-CoA înainte de a putea intra în ciclul acidului citric. Prin urmare, deficitul de oxalacetat provenit din carbohidrați limitează pătrunderea acetil-CoA în ciclul acidului citric, iar atunci când de la nivel hepatic se elimină simultan cantități mari de acid acetoacetic și alți corpi cetonici, concentrațiile plasmatice ale acidului acetoacetic și ale acidului β-hidroxibutiric pot crește uneori până la o valoare de 20 de ori mai mare decât cea normală, determinând acidoză extremă, după cum a fost explicat în Capitolul 31.

Acetona formată în cursul cetozei este o substanță volatilă. Cantități reduse din această substanță sunt eliminate prin aerul expirat din plămâni, fapt ce conferă respirației un miros de acetonă folosit adesea drept criteriu de diagnostic al cetozei.

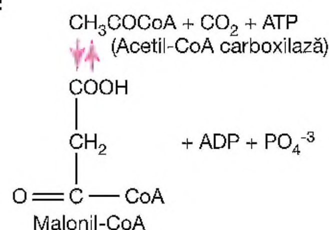
Adaptarea la dieta bogată în lipide. Trecerea lentă de la o dietă glucidică la o dietă alcătuită aproape în întregime din lipide permite adaptarea organismului pentru utilizarea unor cantități mai mari de acid acetoacetic decât cele uzuale, iar în această situație cetoza nu se instalează. De exemplu, inuiții (un grup de eschimoși), a căror dietă este uneori aproape în întregime lipidică, nu dezvoltă cetoză. Cu siguranță există mai mulți factori, dar niciunul dintre ei nu este cert, care cresc rata metabolizării acidului acetoacetic la nivel celular. După câteva săptămâni, chiar și celulele cerebrale, care în mod normal își obțin energia aproape exclusiv din glucoză, își pot asigura 50-70% din necesarul energetic prin metabolizarea lipidelor.

Sinteza de trigliceride din carbohidrați

Ori de câte ori în organism ajunge o cantitate de carbohidrați mai mare decât poate fi folosită imediat pentru producerea de energie sau stocată sub formă de glicogen, excesul de carbohidrați este transformat rapid în trigliceride și depozitat sub această formă în țesutul adipos.

La om, sinteza de trigliceride se desfășoară predominant la nivel hepatic, însă mici cantități pot fi sintetizate și în țesutul adipos. Trigliceridele formate în ficat sunt transportate în principal sub formă de VLDL în țesutul adipos, unde sunt depozitate.

Etapa 1:



Etapa 2:

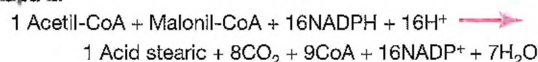


Figura 69-3. Sinteza acizilor grași.

Conversia acetil-CoA în acizi grași. Prima etapă în sinteza trigliceridelor este transformarea carbohidraților în acetil-CoA. După cum s-a arătat în Capitolul 68, această transformare are loc în cursul degradării normale a glucozei prin sistemul glicolitic. Deoarece acizii grași sunt de fapt polimeri cu moleculă mare ai acidului acetic, este ușor de înțeles modul în care acetil-CoA poate fi convertită în acizi grași. Cu toate acestea, sinteza de acizi grași din acetil-CoA nu are loc prin parcurgerea în sens invers a degradării oxidative descrise anterior. În schimb, această sinteză se realizează prin procesul în două etape prezentat în **Figura 69-3,** folosind *malonil-CoA* și nicotinamid-adenin-dinucleotid fosfatul redus (NADPH) ca intermediari principali în procesul de polimerizare.

Combinarea acizilor grași cu -glicerofosfatul pentru a forma trigliceride

Odată ce lanțurile acizilor grași sintetizați ajung să conțină 14-18 atomi de carbon, ele se leagă de glicerol formând trigliceride. Enzimele care catalizează această conversie au specificitate înaltă pentru acizii grași cu lanțuri de 14 atomi de carbon sau mai mari, fiind un factor de control al calității fizice a trigliceridelor depozitate în organism.

Așa cum se arată în **Figura 69-4,** glicerolul din trigliceride este furnizat de α-glicerofosfat, care este un alt produs derivat din procesul glicolitic de degradare a glucozei. Acest mecanism este descris în Capitolul 68.

Eficiența conversiei carbohidraților în lipide. În cursul sintezei trigliceridelor, numai aproximativ 15% din energia inițială a moleculei de glucoză se pierde sub formă de căldură; restul de 85% este transferată trigliceridelor depozitate.

Importanța sintezei și depozitării lipidelor. Sinteza lipidelor din carbohidrați este deosebit de importantă din două motive:

1. Capacitatea diferitelor celule din organism de a depozita carbohidrați sub formă de glicogen este în general redusă; în ficat, mușchii scheletici și restul țesuturilor organismului la un loc poate fi stocată o cantitate maximă de numai câteva sute de grame de glicogen. În schimb, în țesutul adipos se pot depozita multe kilograme de lipide. Prin urmare, sinteza de lipide reprezintă o modalitate prin care energia din excesul de carbohidrați (și proteine) din alimentație poate fi stocată pentru a fi utilizată ulterior. Astfel, la o persoană obișnuită depozitele de energie sub formă de lipide sunt de 150 de ori mai mari decât depozitele de energie sub formă de carbohidrați.

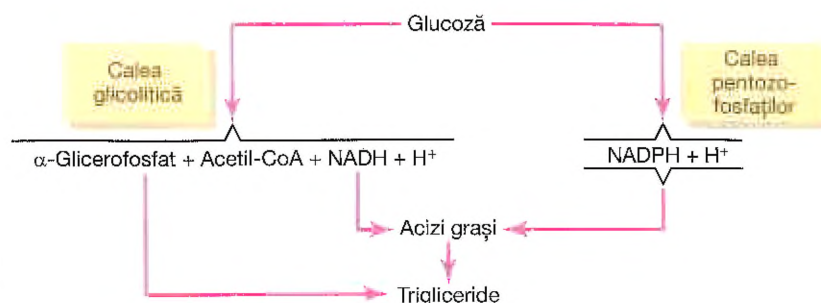


Figura 69-4. Schema generală a sintezei de trigliceride din glucoză.

2. Un gram de lipide conține de aproape două ori și jumătate mai multe calorii de energie decât un gram de glicogen. În consecință, pentru o anumită creștere a greutății corporale, energia depozitată este de câteva ori mai mare sub formă de lipide decât sub formă de carbohidrați, ceea ce este foarte important deoarece mișcarea este vitală pentru regnul animal.

Imposibilitatea sintezei lipidelor din carbohidrați în absența insulinei. Atunci când există un deficit de insulină, așa cum se întâmplă în diabetul zaharat sever, lipidele nu pot fi sintetizate deloc sau aproape deloc, din următoarele motive: în primul rând, în absența insulinei, glucoza nu poate pătrunde în celulele adipoase sau hepatice în cantitate adecvată, astfel încât din glucoză se vor obține doar cantități reduse de acetil-CoA și NADPH, necesare sintezei de lipide. În al doilea rând, absența glucozei în celulele adipoase reduce semnificativ cantitatea de α-glicerofosfat, ceea ce face dificilă sinteza de lipide la nivelul țesuturilor.

Sinteza de trigliceride din proteine

Mulți aminoacizi pot fi convertiți în acetil-CoA, după cum este discutat în Capitolul 70. Ulterior, acetil-CoA poate fi utilizată pentru sinteza de trigliceride. Așadar, atunci când dieta conține o cantitate mai mare de proteine decât necesarul proteic al țesuturilor, o mare parte din acest surplus este depozitată sub formă de lipide.

Reglarea eliberării de energie din trigliceride

Carbohidrații sunt preferați lipidelor în producerea de energie atunci când există un exces de carbohidrați. Atunci când în organism există cantități excesive de carbohidrați, aceștia sunt preferați trigliceridelor în producerea de energie. Există câteva explicații pentru acest efect de „crutare a lipidelor" pe care îl au carbohidrații. În primul rând, lipidele din celulele țesutului adipos se găsesc sub două forme: trigliceride de depozit și cantități mici de acizi grași liberi. Ele se află într-un echilibru constant una față de cealaltă. Atunci când există cantități excesive de *α-glicerofosfat* (lucru care se întâmplă când există un surplus de carbohidrați), surplusul de α-glicerofosfat leagă acizii grași liberi formând trigliceride de depozit. Ca rezultat, echilibrul dintre acizii grași liberi și trigliceride deviază în favoarea trigliceridelor de depozit; prin urmare, doar cantități foarte mici de acizi grași liberi rămân disponibile pentru producerea de energie. Deoarece α-glicerofosfatul este un produs important al metabolizării glucozei, prezența unor cantități crescute de glucoză inhibă automat utilizarea acizilor grași ca sursă de energie.

În al doilea rând, atunci când există cantități excesive de carbohidrați, rata sintezei acizilor grași depășește rata degradării lor. Acest efect este urmarea parțială a cantităților mari de acetil-CoA formate din carbohidrați și a concentrațiilor scăzute de acizi grași liberi din țesutul adipos, creându-se astfel condiții optime pentru conversia acetil-CoA în acizi grași.

Un efect și mai important de stimulare a conversiei carbohidraților în lipide este următorul: prima etapă în sinteza acizilor grași, care este etapa limitantă de viteză, constă în carboxilarea acetil-CoA cu formarea de malonil-CoA. Rata acestei reacții este controlată în principal de enzima *acetil-CoA carboxilaza*, a cărei activitate este accelerată în prezența produșilor intermediari ai ciclului acidului citric. Atunci când carbohidrații sunt utilizați excesiv, concentrațiile acestor produși intermediari cresc, ceea ce determină automat creșterea sintezei de acizi grași.

Astfel, un exces de carbohidrați în dietă acționează nu doar în sensul crutării lipidelor, ci și în sensul creșterii depozitelor de lipide. De fapt, surplusul de carbohidrați neutilizați pentru producerea de energie sau nestocați în depozitele reduse de glicogen ale organismului este convertit în lipide care vor fi depozitate.

Accelerarea utilizării lipidelor ca sursă de energie în absența carbohidraților. Toate efectele carbohidraților de crutare a lipidelor dispar și sunt chiar inversate în absența carbohidraților. Echilibrul deviază în direcția opusă, iar lipidele sunt mobilizate din adipocite și folosite în locul carbohidraților pentru producerea de energie.

De asemenea, sunt importante și câteva modificări hormonale care au rolul de a stimula mobilizarea acizilor grași din țesutul adipos. Una dintre cele mai importante modificări hormonale este reducerea marcată a secreției pancreatice de insulină ca urmare a absenței carbohidraților. Acest lucru conduce la scăderea ratei de utilizare a glucozei la nivel tisular, dar și la diminuarea depozitelor de lipide, ceea ce determină devierea în continuare a echilibrului în favoarea metabolizării lipidelor în locul carbohidraților.

Reglarea hormonală a utilizării lipidelor. Cel puțin șapte dintre hormonii secretați de glandele endocrine au efecte semnificative asupra utilizării lipidelor. Unele dintre efectele hormonale importante asupra metabolismului lipidelor – în afară de *lipsa insulinei*, discutată în paragraful anterior – sunt prezentate în cele ce urmează.

Probabil cea mai dramatică creștere a utilizării lipidelor este cea observată în timpul efortului fizic intens. Această creștere apare aproape în întregime ca urmare a eliberării de *epinefrină* și *norepinefrină* din glandele medulosuprarenale în timpul efortului, fiind rezultatul stimulării simpatice. Acești

doi hormoni activează direct *triglicerid lipaza hormon-sensibilă*, prezentă din abundență în adipocite, iar această activare conduce la degradarea rapidă a trigliceridelor și la mobilizarea acizilor grași. Uneori, în condiții de efort fizic, concentrația plasmatică a acizilor grași liberi crește de până la opt ori, iar utilizarea lor în scop energetic la nivelul mușchilor crește corespunzător. Și alte tipuri de stres care activează sistemul nervos simpatic pot crește mobilizarea acizilor grași și utilizarea lor într-o manieră similară.

Stresul determină și eliberarea unor cantități mari de *corticotropină* de la nivelul hipofizei anterioare, care va stimula secreția unor cantități suplimentare de *glucocorticoizi* de la nivelul glandelor corticosuprarenale. Atât corticotropina cât și glucocorticoizii activează fie aceeași triglicerid lipază hormon-sensibilă activată de epinefrină și norepinefrină, fie o lipază similară. Atunci când corticotropina și glucocorticoizii sunt secretați în cantități excesive perioade îndelungate, așa cum se întâmplă în afecțiunea endocrinologică numită *sindrom Cushing*, lipidele sunt mobilizate în asemenea măsură încât se instalează cetoza. În astfel de situații, corticotropina și glucocorticoizii au *efect cetogen*. *Hormonul de creștere* are un efect similar de activare a lipazei hormon-sensibile, dar mai slab decât corticotropina și glucocorticoizii. Prin urmare, hormonul de creștere poate avea de asemenea un ușor efect cetogen.

Hormonii tiroidieni determină mobilizarea rapidă a lipidelor. Se presupune că acest efect ar fi rezultatul indirect al creșterii ratei metabolismului energetic la nivelul tuturor celulelor organismului sub influența acestor hormoni. Scăderea consecutivă a acetil-CoA și a altor produși intermediari ai metabolismului lipidic și ai metabolismului carbohidraților în celule reprezintă un stimul pentru mobilizarea lipidelor.

Efectele diferiților hormoni asupra metabolismului sunt discutate mai detaliat în capitolele rezervate fiecărui hormon în parte.

Obezitatea – depozitarea excesivă de țesut adipos

Obezitatea este discutată în Capitolul 72 în relație cu balanțele nutritive, însă pe scurt, obezitatea este urmarea ingestiei unor cantități de alimente mai mari decât necesarul energetic al organismului. Excesul de substanțe nutritive – fie că este vorba despre lipide, carbohidrați sau proteine – este depozitat aproape în întregime sub formă de lipide în țesutul adipos pentru a fi utilizat ulterior în scop energetic.

Au fost identificate unele specii de rozătoare care prezintă *obezitate ereditară*. Cel puțin în cazul unei astfel de specii, obezitatea este cauzată de mobilizarea ineficientă a lipidelor din țesutul adipos sub acțiunea lipazei tisulare, în timp ce sinteza și depozitarea lipidelor se desfășoară normal. Un astfel de proces unidirecțional determină creșterea progresivă a depozitelor lipidice, rezultatul fiind obezitatea severă. Obezitatea ereditară se întâlnește și la om, fiind consecința a numeroși factori genetici care influențează centrii nutriției de la nivelul creierului sau căile de control al consumului de energie ori care perturbă modul de depozitare a energiei. Totuși, obezitatea monogenică (determinată de mutația unei singure gene) este rară la om, după cum va fi discutat în Capitolul 72.

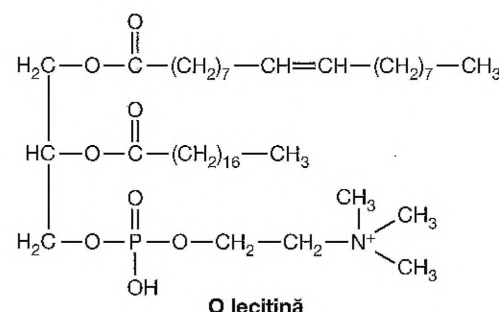
Fosfolipidele și colesterolul

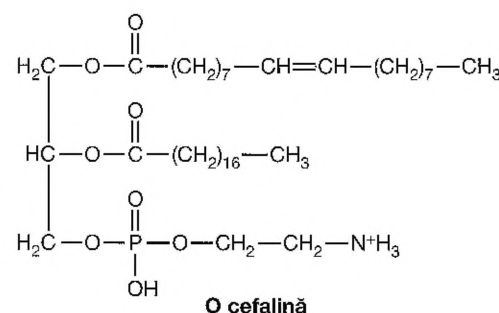
Fosfolipidele

Principalele tipuri de fosfolipide din organism sunt *lecitinele*, *cefalinele* și *sfingomielina*; formulele lor chimice sunt prezentate în **Figura 69-5.** Fosfolipidele conțin întotdeauna una sau mai multe molecule de acizi grași și un radical de acid fosforic, iar de obicei au în componența lor și o bază azotată. Deși structurile chimice ale fosfolipidelor sunt destul de variabile, proprietățile lor fizice sunt similare deoarece toate sunt liposolubile, sunt transportate sub formă de lipoproteine, și sunt utilizate în tot organismul pentru formarea diverselor elemente structurale, precum membranele celulare și membranele intracelulare.

Formarea fosfolipidelor. Fosfolipidele sunt sintetizate în aproape toate celulele organismului, deși anumite celule au o capacitate specială de a le sintetiza în cantități mari. Probabil 90% dintre fosfolipide sunt sintetizate la nivelul hepatocitelor; cantități importante sunt produse și în celulele epiteliale ale intestinului în cursul absorbției lipidelor din tractul digestiv.

Rata de sinteză a fosfolipidelor este guvernată într-o oarecare măsură de factorii care controlează rata globală a metabolismului lipidic deoarece, atunci când trigliceridele sunt depozitate în ficat, rata formării de fosfolipide crește. De





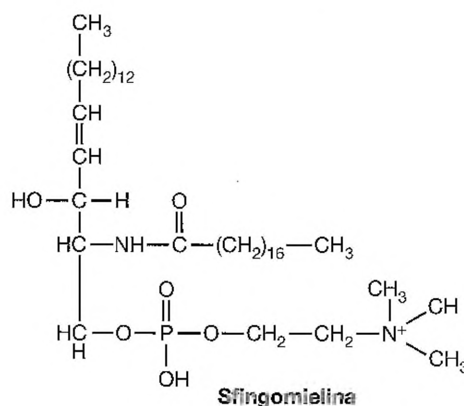


Figura 69-5. Fosfolipide tipice.

asemenea, pentru sinteza unor fosfolipide sunt necesare anumite substanțe chimice specifice. De exemplu, *colina*, fie obținută din alimentație, fie sintetizată în organism, este necesară pentru sinteza lecitinei, deoarece colina reprezintă baza azotată a moleculei de lecitină. De asemenea, *inozitolul* este necesar pentru sinteza unora dintre cefaline.

Utilizările specifice ale fosfolipidelor. Fosfolipidele îndeplinesc mai multe funcții, printre care:

1. Fosfolipidele sunt un constituent important al lipoproteinelor din sânge și sunt esențiale pentru sinteza și funcționarea majorității acestora; în absența fosfolipidelor pot să apară anomalii severe ale transportului colesterolului și al altor lipide.
2. Tromboplastina, necesară pentru inițierea procesului de coagulare, este alcătuită în principal dintr-o cefalină.
3. În sistemul nervos sunt prezente cantități mari de sfingomielină; această substanță are rol de izolator electric al tecii de mielină din jurul fibrelor nervoase.
4. Fosfolipidele pot ceda radicali fosfat, atunci când acești radicali sunt necesari în diferite reacții chimice de la nivel tisular.
5. Probabil cea mai importantă funcție a fosfolipidelor este participarea lor în formarea unor elemente structurale – în special membrane – la nivelul tuturor celulelor din organism, după cum se va discuta în secțiunea următoare a acestui capitol în legătură cu o funcție similară a colesterolului.

Colesterolul

Colesterolul, a cărui formulă chimică este ilustrată în **Figura 69-6**, este prezent în dieta obișnuită și poate fi absorbit lent din tractul gastrointestinal în căile de drenaj limfatic ale intestinului. Este extrem de liposolubil și doar slab solubil în apă. Are proprietatea specifică de a forma esteri cu acizii grași. Astfel, aproximativ 70% din colesterolul lipoproteinelor plasmatice se găsește sub formă de esteri de colesterol.

Sinteza colesterolului. În afara colesterolului absorbit zilnic din tractul gastrointestinal, care se numește *colesterol exogen*, o cantitate și mai mare este sintetizată în celulele organismului, fiind numit *colesterol endogen*. Aproape tot colesterolul endogen care circulă sub formă de lipoproteine plasmatice este format la nivel hepatic, însă toate celelalte celule ale organismului pot sintetiza mici cantități de colesterol, ceea ce este în concordanță cu faptul că multe dintre structurile membranoase ale celulelor conțin această substanță.

Structura de bază a colesterolului este nucleul sterolic, care este sintetizat în întregime din numeroase molecule de acetil-CoA. Nucleul sterolic poate fi modificat prin adăugarea de catene laterale pentru a forma (1) colesterol; (2) acid colic, care reprezintă baza acizilor biliari sintetizați în ficat; și (3) mulți dintre hormonii steroizi importanți secretați de glandele corticosuprarenale, ovare și testicule (acești hormoni sunt prezentați în capitolele ulterioare).

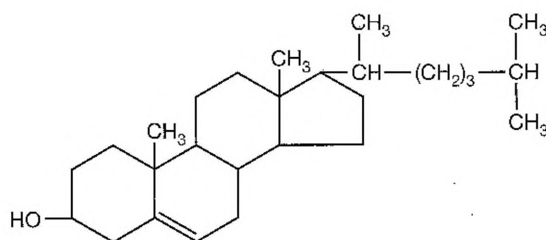


Figura 69-6. Colesterol.

Factori care afectează concentrația plasmatică a colesterolului – controlul de tip feedback al colesterolului din organism. Printre cei mai importanți factori care afectează concentrația plasmatică a colesterolului sunt următorii:

1. O creștere a *cantității de colesterol ingerat zilnic* poate determina o creștere ușoară a concentrației plasmatice. Totuși, creșterea concentrației plasmatice după ingestia de colesterol inhibă principala enzimă a sintezei endogene de colesterol, 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA reductaza, asigurând astfel un sistem intrinsec de reglare prin feedback pentru a împiedica creșterea excesivă a concentrației plasmatice a colesterolului. Prin urmare, concentrația plasmatică a colesterolului nu se modifică *de obicei* cu mai mult de ±15% prin modificarea cantității de colesterol din dietă, deși răspunsul individual prezintă variații semnificative.
2. O alimentație *bogată în lipide saturate* crește concentrația sangvină a colesterolului cu 15-25%, în special atunci când se asociază cu exces ponderal și obezitate. Această creștere a colesterolului seric este rezultatul creșterii depozitelor lipidice din ficat, ceea ce asigură cantități crescute de acetil-CoA în celulele hepatice pentru sinteza de colesterol. Așadar, pentru reducerea concentrației sangvine a colesterolului, adoptarea unei diete sărace în lipide saturate și menținerea unei greutăți corporale normale sunt poate chiar mai importante decât o dietă săracă în colesterol.
3. Ingestia de lipide cu un conținut mare de *acizi grași nesaturați* are de obicei un efect mic până la moderat în ceea ce privește scăderea concentrației plasmatice a colesterolului. Mecanismul acestui efect este necunoscut, în ciuda faptului că această observație stă la baza majorității regimurilor dietetice recomandate în prezent.
4. *Absența insulinei* sau *a hormonilor tiroidieni* are drept consecință creșterea concentrației plasmatice a colesterolului, pe când excesul de hormoni tiroidieni conduce la scăderea concentrației. Aceste efecte sunt probabil cauzate în principal de modificarea gradului de activare a enzimelor specifice implicate în metabolizarea substanțelor lipidice.
5. *Tulburările genetice* ale metabolismului colesterolului se pot asocia cu creșteri marcate ale concentrației plasmatice a colesterolului. De exemplu, prezența unor mutații la nivelul genei *receptorului LDL* împiedică îndepărtarea adecvată din plasmă a LDL bogate în colesterol de către ficat. După cum se va vedea ulterior, acest fenomen conduce la sinteza unor cantități foarte mari de colesterol la nivel hepatic. Mutații ale genei care codifică *apolipoproteina B*, porțiunea LDL care se leagă de receptori, determină de asemenea sinteza unor cantități mari de colesterol la nivelul ficatului.

Rolurile specifice ale colesterolului în organism. De departe cel mai important rol al colesterolului în organism, în afară de a participa la formarea membranelor, este de a forma acid colic la nivelul ficatului. Până la 80% din colesterol este convertit în acid colic. După cum se precizează în Capitolul 71, acidul colic este conjugat cu alte substanțe pentru a forma sărurile biliare, care facilitează digestia și absorbția lipidelor.

O cantitate mică de colesterol este utilizată (1) de glandele suprarenale pentru sinteza de *hormoni corticosuprarenalieni*, (2) de ovare pentru sinteza *progesteronului* și a *estrogenului* și (3) de către testicule pentru sinteza de *testosteron*. Aceste glande pot sintetiza steroli și apoi hormoni proprii, după cum este prezentat în capitolele de endocrinologie.

O cantitate mare de colesterol se găsește sub formă precipitată în stratul cornos al țesutului cutanat. Colesterolul, împreună cu alte lipide, conferă tegumentului o rezistență crescută împotriva absorbției substanțelor hidrosolubile și acțiunii multor agenți chimici, deoarece colesterolul și celelalte lipide din țesutul cutanat sunt neutre în prezența acizilor și a multor solvenți care în caz contrar ar putea pătrunde în organism. De asemenea, aceste substanțe lipidice împiedică evaporarea apei de la nivel cutanat; în lipsa acestei protecții, cantitatea de apă evaporată ar putea ajunge la 5-10 litri pe zi (așa cum se întâmplă în cazul pacienților cu arsuri și leziuni cutanate întinse) în loc de 300-400 mililitri cât este în mod normal.

Rolurile structural-celulare ale fosfolipidelor și ale colesterolului – în special în alcătuirea membranelor

Rolurile fosfolipidelor și ale colesterolului menționate anterior sunt de importanță minoră comparativ cu rolul lor de a forma structuri specializate, mai ales membrane, în toate celulele organismului. În Capitolul 2 s-a menționat că atât la nivelul membranei celulare, cât și la nivelul membranelor organitelor intracelulare, există cantități mari de fosfolipide și colesterol. De asemenea, este binecunoscut faptul că *raportul* dintre colesterolul membranar și fosfolipidele membranare este deosebit de important în determinarea fluidității membranelor celulare.

Pentru formarea membranelor sunt necesare substanțe insolubile în apă. În general, singurele substanțe din organism care sunt insolubile în apă (cu excepția substanțelor anorganice de la nivelul țesutului osos) sunt lipidele și unele proteine. Astfel, integritatea fizică a tuturor celulelor din organism depinde în principal de fosfolipide, colesterol și anumite proteine insolubile. De asemenea, sarcinile polare ale fosfolipidelor reduc tensiunea superficială dintre membranele celulare și lichidele înconjurătoare.

Un alt aspect care confirmă importanța fosfolipidelor și a colesterolului în formarea elementelor structurale ale celulelor este reprezentat de ratele lente ale ciclului funcțional al acestor substanțe în majoritatea țesuturilor nonhepatice – rate ale turnover-ului măsurate în luni sau ani. De exemplu, rolul lor în procesele de memorare de la nivelul celulelor cerebrale este legat în principal de proprietățile lor fizice indestructibile.

Ateroscleroza

Ateroscleroza este o afecțiune a arterelor de calibru mare și intermediar în care apar leziuni lipidice numite *plăci ateromatoase* la nivelul suprafețelor luminale ale pereților arteriali. *Arterioscleroza*, în schimb, este un termen general care se referă la îngroșarea și rigidizarea vaselor de sânge de orice calibru.

O anomalie detectabilă de timpuriu a vaselor de sânge care vor deveni aterosclerotice este *lezarea endoteliului vascular*. Această leziune crește expresia moleculelor de adeziune pe suprafața celulelor endoteliale și scade capacitatea acestor celule de a elibera oxid nitric și alte substanțe care împiedică aderarea macromoleculelor, trombocitelor și monocitelor la endoteliu. După producerea leziunii endoteliului, monocitele și lipidele (în special LDL) din sângele circulant încep să se acumuleze la locul leziunii (**Figura 69-7A**). Monocitele traversează endoteliul, pătrund în *intima* peretelui vascular și se diferențiază devenind *macrofage*, care preiau și oxidează lipoproteinele acumulate, căpătând un aspect spumos. Aceste *celule spumoase* se acumulează la nivelul vasului de sânge și formează *striuri lipidice* vizibile.

În timp, striurile lipidice cresc în dimensiuni și se unesc, iar țesuturile fibros și muscular neted din jur proliferează formând plăci din ce în ce mai mari (a se vedea **Figura 69-7B**). De asemenea, macrofagele eliberează substanțe *proinflamatorii* și care produc proliferarea suplimentară a țesutului muscular neted și a țesutului fibros la nivelul suprafețelor luminale ale peretelui arterial. Depunerile de lipide alături de proliferarea celulară pot deveni atât de importante, încât placa îngustează lumenul arterei și determină reducerea semnificativă a fluxului de sânge, uneori chiar ocluzia completă a vasului. Chiar și în absența ocluziei, fibroblaștii de la nivelul plăcii determină în final depunerea unor cantități foarte mari de țesut conjunctiv dens; *scleroza* (fibroza) devine atât de importantă încât arterele se rigidizează. Ulterior, sărurile de calciu precipită alături de colesterol și alte lipide de la nivelul plăcii, ceea ce conduce la formarea unor calcificări dure care pot transforma arterele în tuburi rigide. Aceste etape avansate ale afecțiunii sunt denumite „întărirea arterelor".

Arterele aterosclerotice își pierd în mare parte capacitatea de distensie și din cauza zonelor degenerative din pereții lor se pot rupe cu ușurință. De asemenea, acolo unde plăcile proemină în fluxul sangvin, suprafețele rugoase ale plăcilor permit dezvoltarea cheagurilor de sânge. Aceasta are drept rezultat formarea unui tromb sau a unui embol (a se vedea Capitolul 37) care pot conduce la oprirea bruscă a fluxului sangvin prin arteră.

Aproape jumătate din toate decesele înregistrate în Statele Unite ale Americii și Europa sunt cauzate de boala vasculară. Aproximativ două treimi din aceste decese sunt urmarea trombozei uneia sau a mai multor artere coronare. Cealaltă treime este consecința trombozei sau hemoragiei la nivelul vaselor de sânge din alte organe, în special din creier (provocând accident vascular cerebral), dar și din rinichi, ficat, tractul gastrointestinal, membre și așa mai departe.

Rolul colesterolului și al lipoproteinelor în ateroscleroză

Creșterea concentrației plasmatice a lipoproteinelor cu densitate mică. Un factor important implicat în apariția aterosclerozei este concentrația plasmatică crescută a colesterolului sub formă de LDL. La creșterea concentrației plasmatice a LDL bogate în colesterol contribuie mai mulți factori, în special consumul zilnic, în cantități crescute, de lipide saturate, obezitatea și sedentarismul. Ingestia unor cantități excesive de colesterol poate conduce de asemenea la creșterea nivelurilor plasmatice ale LDL, dar într-o măsură mai mică.

Hipercolesterolemia familială. Hipercolesterolemia familială este o afecțiune cauzată de transmiterea unor mutații ale genelor care codifică receptorii LDL de pe suprafețele membranare ale celulelor organismului. În absența acestor receptori, ficatul nu poate absorbi IDL sau LDL. Fără această

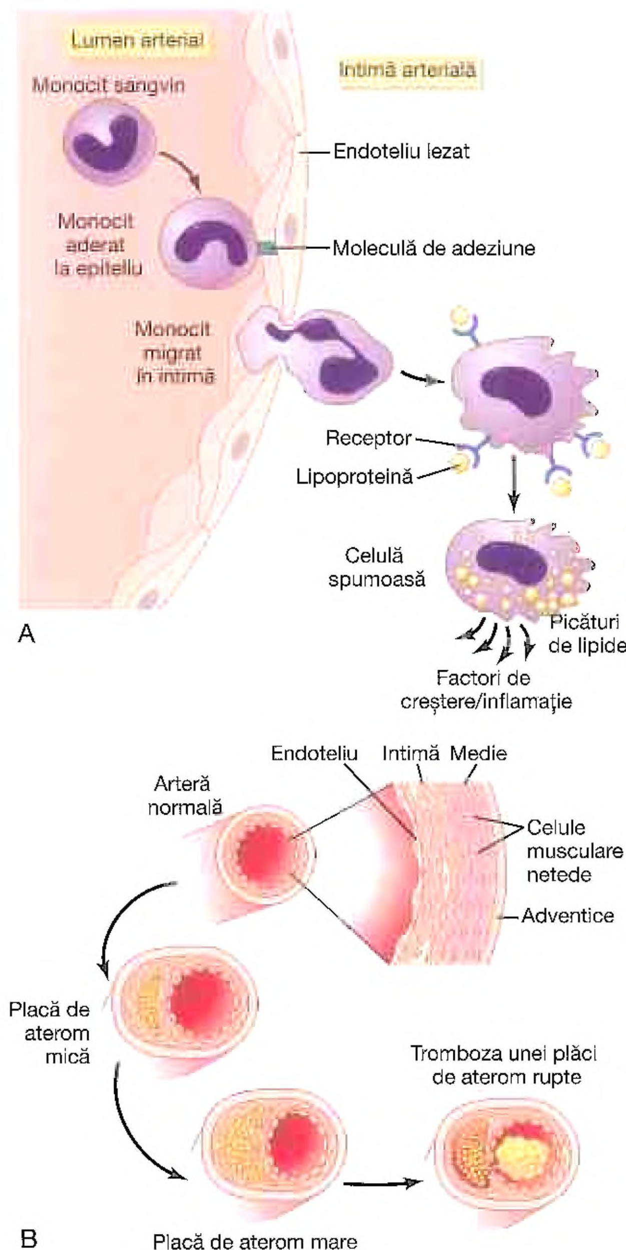


Figura 69-7. Dezvoltarea plăcii de aterom. **A.** Atașarea unui monocit la o moleculă de adeziune la nivelul unei celule endoteliale lezate dintr-o arteră. Monocitul migrează ulterior prin endoteliu în tunica internă a peretelui arterial și se transformă într-un macrofag. În continuare, macrofagul preia și oxidează moleculele lipoproteice, devenind celulă spumoasă. Celulele spumoase eliberează substanțe care determină inflamația și creșterea în dimensiuni a intimei. **B.** Acumularea suplimentară de macrofage și creșterea dimensiunilor intimei conduc la mărirea plăcii și acumularea de lipide. În final, placa de aterom poate produce ocluzia vasului de sânge sau se poate rupe, determinând coagularea sângelui arterial și formarea unui tromb. *(Modificat după Libby P: Inflammation in atherosclerosis. Nature 420:868, 2002.)*

absorbție, mecanismul colesterolic al celulelor hepatice este profund perturbat, producând noi molecule de colesterol; mecanismul nu mai răspunde la inhibiția prin feedback exercitată de creșterea concentrației plasmatice a colesterolului. Drept urmare, numărul de VLDL eliberate de către ficat în plasmă crește extrem de mult.

Pacienții cu hipercolesterolemie familială manifestă pot avea concentrații plasmatice ale colesterolului de 600-1000 mg/dl, niveluri care sunt de patru până la șase ori mai mari decât cele normale. În absența tratamentului, la majoritatea acestor pacienți decesul survine înaintea vârstei de 30 de ani ca urmare a infarctului miocardic sau a altor sechele ale obstrucției aterosclerotice a vaselor de sânge din organism.

Forma heterozigotă a hipercolesterolemiei familiale este relativ frecventă, fiind întâlnită la 1 din 500 de persoane. Forma mai severă, homozigotă, a acestei afecțiuni este mult mai rară, fiind întâlnită în medie la aproximativ 1 la 1 milion de nou-născuți.

Rolul lipoproteinelor cu densitate mare în prevenirea aterosclerozei. Se cunosc mult mai puține lucruri despre rolul HDL spre deosebire de cel al LDL. Se presupune că HDL pot absorbi cristalele de colesterol care încep să fie depozitate în pereții arteriali. Experimente efectuate cu animale de laborator sugerează de asemenea că HDL ar putea contribui la prevenirea aterosclerozei și prin alte mecanisme, precum inhibarea stresului oxidativ și prevenirea inflamației din vasele de sânge. Indiferent dacă aceste mecanisme sunt reale sau nu, studiile epidemiologice au arătat că persoanele la care *raportul* între lipoproteinele cu densitate mare și cele cu densitate mică este crescut, au o probabilitate semnificativ mai scăzută de a dezvolta ateroscleroză. Cu toate acestea, studiile clinice care au investigat medicamente ce cresc nivelurile HDL nu au putut demonstra scăderea riscului de boală cardiovasculară. Aceste rezultate contradictorii subliniază necesitatea unor studii suplimentare care să cerceteze mecanismul prin care HDL influențează procesul aterosclerotic.

Alți factori de risc majori pentru ateroscleroză

Ateroscleroza se poate dezvolta și la persoane cu niveluri normale ale colesterolului și lipoproteinelor. Unii dintre factorii cunoscuți a predispune la ateroscleroză sunt (1) *sedentarismul* și *obezitatea*, (2) *diabetul zaharat*, (3) *hipertensiunea arterială*, (4) *hiperlipidemia* și (5) *fumatul*.

Hipertensiunea arterială, de exemplu, crește riscul de boală coronariană aterosclerotică de cel puțin două ori. În mod similar, un pacient cu diabet zaharat are în medie un risc de boală coronariană de cel puțin două ori mai mare. Atunci când hipertensiunea arterială și diabetul zaharat sunt prezente concomitent, riscul de boală coronariană crește de peste opt ori. Iar când sunt prezente hipertensiunea arterială, diabetul zaharat și hiperlipidemia, riscul de boală coronariană aterosclerotică crește de aproape 20 de ori, fapt ce sugerează că acești factori acționează sinergic în sensul creșterii riscului de apariție a aterosclerozei. La mulți pacienți supraponderali și obezi, acești trei factori de risc sunt prezenți simultan, crescând semnificativ riscul de ateroscleroză, ceea ce poate conduce la infarct miocardic, accident vascular cerebral și boală renală cronică.

În perioada de adult tânăr și de vârstă medie, bărbații au un risc mai mare de a dezvolta ateroscleroză decât femeile de aceeași vârstă, ceea ce sugerează că hormonii sexuali masculini

ar putea avea rol aterogen sau, invers, că hormonii sexuali feminini ar avea un rol protector.

Unii dintre acești factori produc ateroscleroză prin creșterea concentrației plasmatice a LDL. Alții, precum hipertensiunea arterială, conduc la ateroscleroză prin lezarea endoteliului vascular și prin producerea altor modificări la nivelul vaselor care favorizează depunerea de colesterol.

La sublinierea complexității aterosclerozei au contribuit și unele studii experimentale, care au sugerat că prezența unor *niveluri sangvine foarte crescute ale fierului* poate determina ateroscleroză, probabil prin formarea de radicali liberi în sânge care lezează pereții vasculari. Aproximativ un sfert din populație prezintă un tip special de LDL numită lipoproteina (a), care conține o proteină adițională, *apolipoproteina (a)*. Aceasta din urmă aproape dublează incidența aterosclerozei. Mecanismul exact al acestor efecte aterogene nu a fost încă elucidat.

Prevenirea aterosclerozei

Cele mai importante măsuri de protecție împotriva apariției aterosclerozei și a evoluției spre boală vasculară severă sunt: (1) menținerea unei greutăți corporale normale, practicarea de activități fizice și adoptarea unei diete bogate în lipide nesaturate și săracă în colesterol; (2) prevenirea hipertensiunii arteriale printr-o alimentație sănătoasă și practicarea de activități fizice, sau prin controlarea eficientă a tensiunii arteriale cu medicamente antihipertensive dacă hipertensiunea este deja prezentă; (3) controlarea eficientă a valorilor glicemice prin tratament cu insulină sau alte medicamente dacă se instalează diabetul zaharat; și (4) evitarea fumatului.

Există câteva tipuri de medicamente care și-au dovedit utilitatea în prevenirea aterosclerozei. Cea mai mare parte a colesterolului sintetizat în ficat este convertită în acizi biliari și secretată sub această formă în duoden; ulterior, peste 90% din acești acizi biliari sunt reabsorbiți la nivelul porțiunii terminale a ileonului și reutilizați în producerea bilei. Prin urmare, orice agent care se combină cu acizii biliari din tractul gastrointestinal și împiedică reabsorbția lor în circulație poate scădea cantitatea totală de acizi biliari din sânge. Aceasta are drept consecință creșterea cantității de colesterol hepatic care este transformat în acizi biliari. Astfel, consumul de *tărâțe de ovăz*, care leagă acizii biliari și sunt un ingredient al multor produse cerealiere pentru micul dejun, crește proporția de colesterol hepatic folosit pentru sinteza de acizi biliari noi, în defavoarea formării de LDL și de plăci ateromatoase. Pot fi folosiți și *agenți chelatori* pentru a lega acizii biliari din tractul gastrointestinal și a le crește excreția prin materiile fecale, reducând astfel sinteza hepatică de colesterol.

Un alt grup de medicamente numite *statine* inhibă competitiv *hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductaza*, o enzimă care limitează rata de sinteză a colesterolului. Această inhibiție scade sinteza de colesterol și crește numărul receptorilor hepatici pentru LDL, determinând de obicei o reducere cu 25-50% a nivelurilor plasmatice ale LDL. Statinele pot avea și alte efecte benefice în ceea ce privește prevenirea aterosclerozei, precum atenuarea inflamației din peretele vascular. Aceste medicamente sunt folosite în prezent pe scară largă pentru tratarea pacienților cu niveluri plasmatice crescute ale colesterolului.

În general, studiile au arătat că fiecare scădere de 1 mg/dl a LDL-colesterolului plasmatic se asociază cu o reducere de aproximativ 2% a mortalității prin boală cardiacă aterosclerotică. În consecință, măsurile adecvate de prevenție sunt utile pentru scăderea incidenței infarctului miocardic.

Bibliografie

Abumrad NA, Davidson NO: Role of the gut in lipid homeostasis. Physiol Rev 92:1061, 2012.

Feig JE, Hewing B, Smith JD, et al: High-density lipoprotein and atherosclerosis regression: evidence from preclinical and clinical studies. Circ Res 114:205, 2014.

Frayn KN: Fat as a fuel: emerging understanding of the adipose tissue-skeletal muscle axis. Acta Physiol (Oxf) 199:509, 2010.

Glatz JF, Luiken JJ, Bonen A: Membrane fatty acid transporters as regulators of lipid metabolism: implications for metabolic disease. Physiol Rev 90:367, 2010.

Goldstein JL, Brown MS: The LDL receptor. Arterioscler Thromb Vasc Biol 29:431, 2009.

Jaworski K, Sarkadi-Nagy E, Duncan RE, et al: Regulation of triglyceride metabolism. IV. Hormonal regulation of lipolysis in adipose tissue. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 293:G1, 2007.

Kersten S: Physiological regulation of lipoprotein lipase. Biochim Biophys Acta 1841:919, 2014.

Libby P: Inflammation in atherosclerosis. Nature 420:868, 2002.

Mansbach CM 2nd, Gorelick F: Development and physiological regulation of intestinal lipid absorption. II. Dietary lipid absorption, complex lipid synthesis, and the intracellular packaging and secretion of chylomicrons. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 293:G645, 2008.

Mineo C, Shaul PW: Novel biological functions of high-density lipoprotein cholesterol. Circ Res 111:1079, 2012.

Peckett AJ, Wright DC, Riddell MC: The effects of glucocorticoids on adipose tissue lipid metabolism. Metabolism 60:1500, 2010.

Peirce V, Carobbio S, Vidal-Puig A: The different shades of fat. Nature 510:76, 2014.

Perry RJ, Samuel VT, Petersen KF, Shulman GI: The role of hepatic lipids in hepatic insulin resistance and type 2 diabetes. Nature 510:84, 2014.

Randolph GJ, Miller NE: Lymphatic transport of high-density lipoproteins and chylomicrons. J Clin Invest 124:929, 2014.

Rosenson RS, Brewer HB Jr, Ansell B, et al: Translation of high-density lipoprotein function into clinical practice: current prospects and future challenges. Circulation 128:1256, 2013.

Rye KA, Barter PJ: Regulation of high-density lipoprotein metabolism. Circ Res 114:143, 2014.

Sniderman AD, Tsimikas S, Fazio S: The severe hypercholesterolemia phenotype: clinical diagnosis, management, and emerging therapies. J Am Coll Cardiol 63:1935, 2014.

Soeters MR, Soeters PB, Schooneman MG, et al: Adaptive reciprocity of lipid and glucose metabolism in human short-term starvation. Am J Physiol Endocrinol Metab 303:E1397, 2012.

Tchernof A, Després JP: Pathophysiology of human visceral obesity: an update. Physiol Rev 93:359, 2013.

Viscarra JA, Ortiz RM: Cellular mechanisms regulating fuel metabolism in mammals: role of adipose tissue and lipids during prolonged food deprivation. Metabolism 62:889, 2013.



Metabolismul proteinelor

Aproximativ trei sferturi din substanțele solide ale organismului sunt proteine. Acestea includ proteine structurale, enzime, nucleoproteine, proteine care transportă oxigenul, proteine musculare care determină contracția mușchilor și multe alte tipuri de proteine care îndeplinesc roluri specifice în organism la nivel intracelular și extracelular.

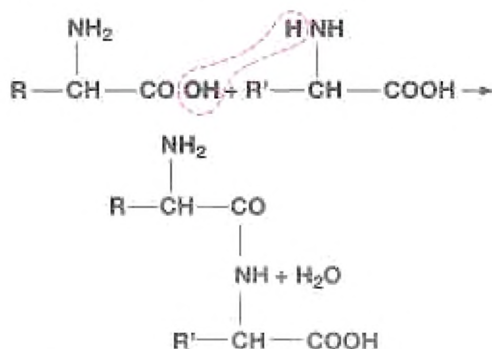
Proprietățile chimice principale care explică diversele funcții ale proteinelor sunt atât de complexe încât reprezintă obiectul unei părți importante a disciplinei de biochimie. Din acest motiv, discuția de față se limitează la câteva aspecte specifice ale metabolismului proteic care stau la baza temelor prezentate în acest text.

Principalele proprietăți ale proteinelor

Aminoacizii sunt principalii constituenți ai proteinelor

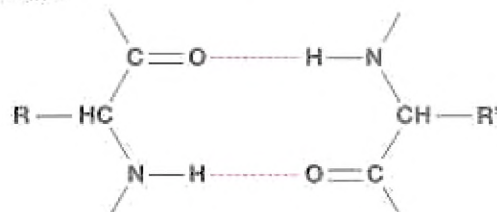
Principalii constituenți ai proteinelor sunt aminoacizii. Douăzeci dintre aceștia sunt prezenți în proteinele din organism în cantități semnificative. Din **Figura 70-1**, în care sunt ilustrate formulele chimice ale acestor 20 de aminoacizi, reiese că toți au două caracteristici comune: fiecare aminoacid prezintă o grupare acid (-COOH) și un atom de azot atașat moleculei, reprezentat de obicei de gruparea amino ($-NH_2$).

Legăturile peptidice și lanțurile peptidice. Aminoacizii din structura proteinelor sunt asamblați în lanțuri lungi prin intermediul *legăturilor peptidice*. Natura chimică a acestor legături este redată în reacția următoare:



În această reacție se observă că azotul din radicalul amino al unui aminoacid se leagă de carbonul radicalului carboxil al altui aminoacid. De la nivelul radicalului amino se eliberează un ion de hidrogen, iar de la nivelul radicalului carboxil se eliberează un ion hidroxil; acești doi ioni se combină și formează o moleculă de apă. După formarea legăturii peptidice, la capetele acestei molecule mai lungi nou-formate se află un radical amino și un radical carboxil. Fiecare dintre acești radicali este capabil să lege molecule adiționale de aminoacizi, formând un *lanț peptidic*. Unele proteine cu molecule complexe conțin mii de aminoacizi uniți prin legături peptidice, și chiar moleculele proteice mici conțin de obicei peste 20 de aminoacizi uniți prin legături peptidice. În medie, o moleculă proteică are 400 de aminoacizi.

Alte tipuri de legături din moleculele proteice. Unele molecule proteice sunt alcătuite din mai multe lanțuri peptidice și nu dintr-un singur lanț, iar aceste lanțuri sunt unite între ele prin alte tipuri de legături, adesea prin *legături de hidrogen* între radicalii CO și NH ai peptidelor, după cum urmează:



Multe lanțuri peptidice sunt răsucite sau înfășurate, iar răsucirile sau plierile succesive sunt menținute strâns sub forma unei spirale sau sub altă formă prin intermediul unor legături de hidrogen similare sau prin intermediul altor forțe.

Transportul și depozitarea aminoacizilor

Aminoacizii din sângele circulant

Concentrația normală a aminoacizilor din sânge este între 35-65 mg/dl, care corespunde unei medii de aproximativ 2 mg/dl pentru fiecare dintre cei 20 de aminoacizi. Totuși, unii aminoacizi sunt prezenți în cantități mult mai mari decât alții. Deoarece aminoacizii sunt acizi relativ puternici, ei se găsesc în sânge în principal sub formă ionizată, ca urmare a îndepărtării unui atom de hidrogen din radicalul NH_2. Aminoacizii reprezintă aproximativ 2-3 miliechivalenți din ionii negativi din sânge. Distribuția exactă a diferiților aminoacizi din sânge depinde într-o oarecare măsură de

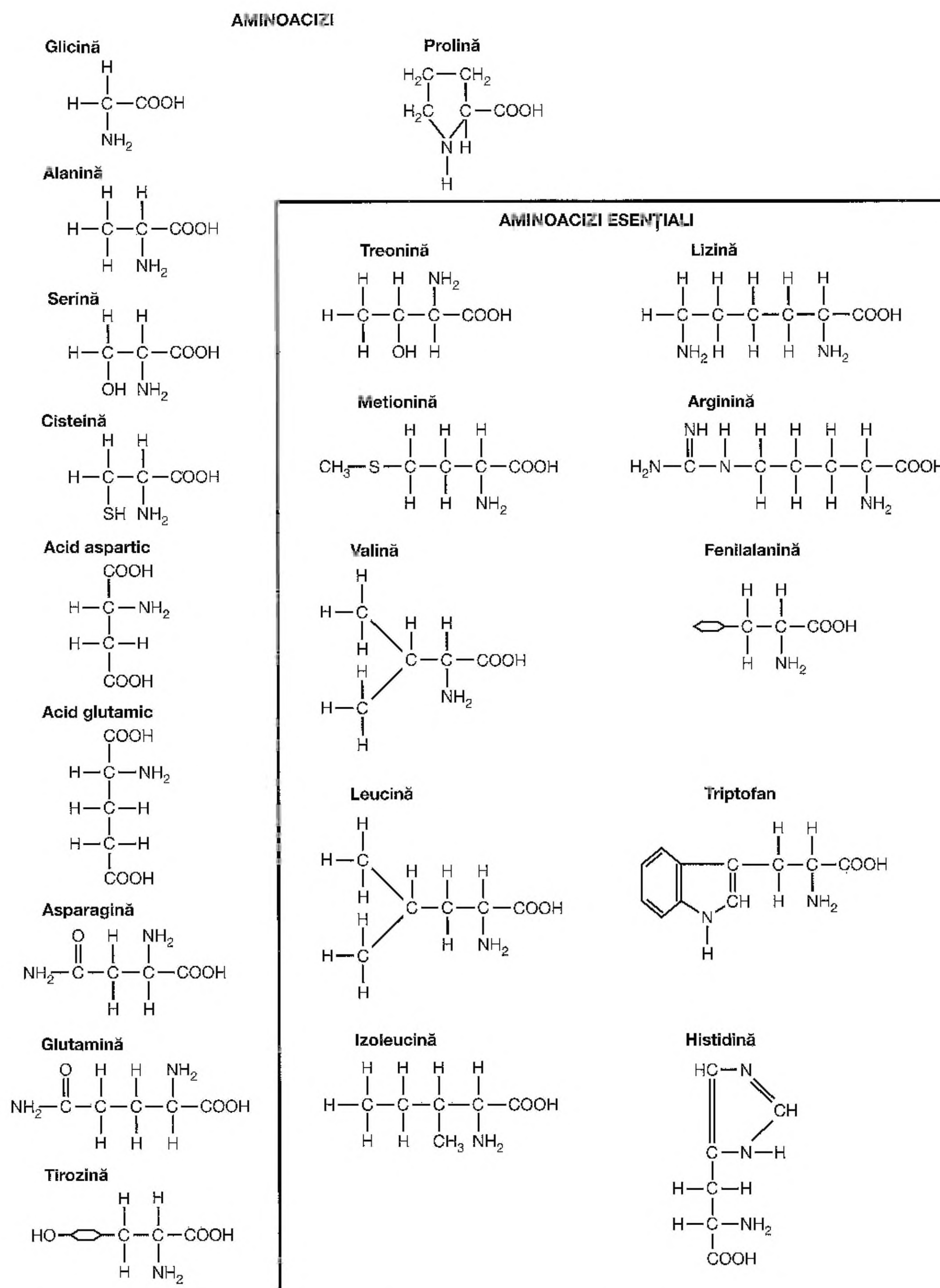


Figura 70-1. Aminoacizi. Cei 10 aminoacizi esențiali nu pot fi sintetizați în cantități suficiente de către organism; acești aminoacizi trebuie obținuți, deja formați, din alimente.

tipul proteinelor ingerate, însă concentrațiile unora dintre aminoacizi sunt reglate prin sinteză selectivă la nivel celular.

Traseul aminoacizilor absorbiți din tractul gastrointestinal. Produșii digestiei proteinelor absorbiți din tractul gastrointestinal sunt aproape în exclusivitate reprezentați de aminoacizi; rareori sunt absorbite din tractul digestiv în sânge polipeptide sau molecule întregi de proteine. La scurt timp după o masă, concentrația plasmatică a aminoacizilor crește, însă această creștere este de obicei de numai câteva miligrame per decilitru din două motive: în primul rând, digestia și absorbția proteinelor se realizează într-un interval de 2-3 ore, ceea ce permite doar absorbția unor cantități mici de aminoacizi odată. În al doilea rând, după ce au ajuns în sânge, aminoacizii sunt absorbiți în 5-10 minute de către celulele organismului, în special de către celulele hepatice. Așadar, în sânge și lichidele tisulare nu se acumulează aproape niciodată concentrații mari de aminoacizi. Cu toate acestea, rata turnover-ului

aminoacizilor este atât de rapidă, încât multe grame de proteine pot fi transportate dintr-o parte în alta a corpului sub formă de aminoacizi în fiecare oră.

Transportul activ al aminoacizilor în celule. Moleculele tuturor aminoacizilor sunt prea mari pentru a putea difuza cu ușurință prin porii membranelor celulare. Prin urmare, cantități semnificative de aminoacizi nu pot traversa membranele în niciun sens decât prin transport facilitat sau activ folosind mecanisme transportoare. Natura unora dintre mecanismele de transport nu este complet înțeleasă, dar câteva mecanisme sunt discutate în Capitolul 4.

Pragul renal pentru aminoacizi. La nivelul rinichilor, aminoacizii pot fi reabsorbiți prin epiteliul tubilor proximali prin *transport activ secundar*, proces prin care aminoacizii sunt îndepărtați din filtratul glomerular, fiind filtrați în tubii renali prin membranele glomerulare, și readuși în sânge. Totuși, ca și în cazul altor mecanisme de transport activ de la nivelul tubilor renali, există o limită superioară a ratei de transport pentru fiecare tip de aminoacid. Din acest motiv, atunci când concentrația unui anumit tip de aminoacid crește prea mult în plasmă și în filtratul glomerular, excesul care nu poate fi reabsorbit activ se elimină prin urină.

Depozitarea intracelulară a aminoacizilor sub formă de proteine

După ce au pătruns în celulele țesuturilor, aminoacizii se combină între ei prin legături peptidice, sub controlul ARN-ului mesager și sistemului ribozomal din celulă, pentru a forma proteine celulare. Prin urmare, concentrația de aminoacizi liberi în interiorul majorității celulelor rămâne de obicei scăzută, iar în celule nu sunt depozitate cantități mari de aminoacizi liberi; în schimb, ei sunt depozitați în principal sub formă de proteine. Pe de altă parte, multe dintre aceste proteine intracelulare pot fi rapid descompuse în aminoacizi sub influența enzimelor digestive din lizozomii intracelulari. Acești aminoacizi pot fi ulterior transportați din celulă în sânge. Câteva excepții speciale ale acestui proces de reversie sunt proteinele din cromozomii nucleari și proteinele structurale precum colagenul și proteinele contractile de la nivel muscular. Aceste proteine nu participă în mod semnificativ la procesele de digestie inversă și transport în afara celulelor.

Unele țesuturi ale organismului participă la depozitarea aminoacizilor într-o măsură mai mare decât altele. De exemplu, ficatul, care este un organ voluminos cu sisteme speciale de prelucrare a aminoacizilor, poate depozita cantități mari de proteine rapid interschimbabile, lucru valabil și în cazul rinichilor și al mucoasei intestinale însă într-o măsură mai mică.

Eliberarea aminoacizilor din celule ca modalitate de reglare a concentrației plasmatice de aminoacizi. Ori de câte ori concentrațiile plasmatice ale aminoacizilor scad sub nivelurile normale, aminoacizii sunt transportați din celule în plasmă pentru a corecta deficitul. În acest mod, concentrația plasmatică a fiecărui tip de aminoacid este menținută la o valoare relativ constantă. În capitolele următoare se va arăta că unii hormoni secretați de glandele endocrine pot altera echilibrul dintre proteinele tisulare și aminoacizii circulanți. De exemplu, hormonul de creștere și insulina stimulează formarea de proteine tisulare, în timp ce hormonii glucocorticoizi secretați de glandele corticosuprarenale cresc concentrația de aminoacizi plasmatici.

Echilibrul reversibil dintre proteinele din diverse părți ale corpului. Deoarece proteinele celulare din ficat (și, în măsură mult mai mică, din alte țesuturi) pot fi sintetizate rapid din aminoacizii plasmatici, și deoarece multe dintre aceste proteine pot fi degradate și transportate înapoi în plasmă aproape la fel de rapid, există o conversie reciprocă permanentă și un echilibru între aminoacizii plasmatici și proteinele labile din toate celulele organismului. De exemplu, dacă un anumit țesut necesită proteine, acesta poate sintetiza proteine noi din aminoacizii plasmatici; invers, deficitul de aminoacizi din sânge este corectat prin degradarea proteinelor din alte celule ale corpului, în special din celulele hepatice. Aceste efecte sunt evidente în mod particular în procesele de sinteză proteică din celulele canceroase. Celulele canceroase sunt adesea utilizatori prolifici de aminoacizi; în consecință, poate să apară o depleție marcată a proteinelor din celelalte celule.

Limita superioară a depozitării proteinelor. Fiecare tip de celulă are o limită superioară în ceea ce privește cantitatea de proteine pe care o poate depozita. Când toate celulele și-au atins limitele de stocare, excesul de aminoacizi aflați încă în circulație este degradat în alți produși și utilizat în scop energetic, după cum se va discuta ulterior, sau este convertit în lipide sau glicogen și depozitat sub aceste forme.

Rolurile funcționale ale proteinelor plasmatice

Tipurile principale de proteine prezente în plasmă sunt *albumina*, *globulinele* și *fibrinogenul*.

Un rol important al *albuminei* este de a asigura *presiunea coloid-osmotică* în plasmă, ceea ce previne pierderea plasmei prin capilare, așa cum se arată în Capitolul 16.

Globulinele îndeplinesc câteva *funcții enzimatice* în plasmă, dar la fel de important, ele sunt principalele responsabile de *imunitatea* naturală și dobândită a organismului împotriva agenților patogeni, un subiect prezentat în Capitolul 35.

Fibrinogenul polimerizează formând filamente lungi de fibrină în cursul coagulării sângelui, ceea ce determină *formarea cheagurilor de sânge* care contribuie la repararea soluțiilor de discontinuitate din sistemul circulator, după cum a fost prezentat în Capitolul 37.

Sinteza proteinelor plasmatice. Dintre proteinele plasmatice, întreaga cantitate de albumină și fibrinogen, precum și 50-80% dintre globuline se formează în ficat. Restul globulinelor, sintetizate aproape în întregime în țesuturile limfoide, sunt în principal gamaglobuline, care reprezintă anticorpii sistemului imunitar.

Rata sintezei proteinelor plasmatice la nivel hepatic poate fi extrem de ridicată – până la 30 g/zi. Anumite afecțiuni se asociază cu o pierdere rapidă a proteinelor plasmatice; de exemplu, în arsurile severe care denudează suprafețe întinse de tegument, se pot pierde câțiva litri de plasmă prin zonele denudate în fiecare zi. Sinteza rapidă de proteine plasmatice la nivel hepatic este foarte importantă pentru prevenirea decesului în astfel de situații. Ocazional, un pacient cu boală renală severă poate pierde până la 20 grame de proteine plasmatice prin urină în fiecare zi timp de luni de zile, iar aceste proteine plasmatice sunt înlocuite

în mod continuu în principal prin sinteza hepatică de proteine.

La persoanele cu *ciroză hepatică*, între celulele parenchimatoase hepatice se formează cantități importante de țesut fibros, ceea ce are drept urmare reducerea capacității acestor celule de a sintetiza proteine plasmatice. După cum a fost detaliat în Capitolul 25, acest fenomen conduce la scăderea presiunii coloid-osmotice și apariția consecutivă a edemului generalizat.

Proteinele plasmatice reprezintă o sursă de aminoacizi pentru țesuturi. Atunci când există un deficit de proteine la nivel tisular, proteinele plasmatice reprezintă o sursă de înlocuire rapidă a proteinelor pierdute. Într-adevăr, proteinele plasmatice pot fi înglobate integral de către macrofagele tisulare prin procesul de pinocitoză; în interiorul acestor celule, proteinele sunt scindate în aminoacizi care sunt transportați înapoi în sânge și utilizați în tot corpul pentru sinteza de proteine celulare, acolo unde este necesar. Astfel, proteinele plasmatice funcționează ca depozit de proteine labile și reprezintă o sursă de aminoacizi disponibilă imediat ori de câte ori aminoacizii devin necesari într-un anumit țesut.

Echilibrul reversibil dintre proteinele plasmatice și proteinele tisulare. Așa cum se observă în **Figura 70-2,** între proteinele plasmatice, aminoacizii plasmatici și proteinele tisulare există o stare constantă de echilibru. Pe baza studiilor cu trasori radioactivi, s-a estimat că în mod normal aproximativ 400 grame de proteine sunt sintetizate și degradate în fiecare zi într-un flux continuu al aminoacizilor din organism, fapt care confirmă principiul general al schimbului reversibil de aminoacizi între diferitele proteine ale organismului. Chiar și în inaniție sau bolile debilitante severe, raportul dintre totalul proteinelor tisulare și totalul proteinelor plasmatice rămâne relativ constant, în jurul valorii de 33:1.

Deoarece există un echilibru reversibil între proteinele plasmatice și celelalte proteine din organism, unul dintre cele mai eficiente tratamente pentru deficiența proteică generalizată în forma acută severă este administrarea intravenoasă de proteine plasmatice. În decursul a câteva zile, sau uneori chiar în câteva ore, aminoacizii proteinei administrate sunt distribuiți celulelor corpului pentru a forma noi proteine în funcție de necesar.

Aminoacizii esențiali și neesențiali. Zece dintre aminoacizii care sunt prezenți în mod normal în structura proteinelor animale pot fi sintetizați de către celule, însă ceilalți 10 fie nu pot fi sintetizați, fie sunt sintetizați în cantități prea mici pentru a acoperi necesitățile organismului. Acest din urmă grup de aminoacizi care nu pot fi sintetizați poartă numele de *aminoacizi esențiali*. Folosirea termenului „esențiali" nu înseamnă că restul de 10 aminoacizi „neesențiali" nu sunt necesari pentru sinteza proteinelor, ci doar faptul că aceștia *nu trebuie obținuți obligatoriu din alimentație* deoarece ei pot fi sintetizați de către organism.

Sinteza aminoacizilor neesențiali depinde în principal de formarea α-cetoacizilor corespunzători care reprezintă precursorii aminoacizilor respectivi. De exemplu, *acidul piruvic*, care este produs în cantități mari în timpul metabolizării glucozei pe calea glicolitică, este cetoacidul precursor al aminoacidului *alanină*. Ulterior, prin procesul de *transaminare*, un radical amino este transferat α-cetoacidului, iar oxigenul grupării ceto este transferat donatorului de radical amino. Această reacție este prezentată în **Figura 70-3.** Se observă faptul că radicalul amino este transferat acidului piruvic de pe un alt compus chimic strâns înrudit cu aminoacizii - *glutamina*. Glutamina este prezentă la nivel tisular în cantități mari, iar unul dintre principalele ei roluri este de a stoca radicali amino. În plus, radicalii amino pot fi transferați și de pe moleculele de *asparagină, acid glutamic* și *acid aspartic*.

Procesul de transaminare este catalizat de mai multe enzime, printre care se numără *aminotransferazele*, care sunt derivați de piridoxină, una dintre vitaminele de grup B (B_6). În absența acestei vitamine, aminoacizii sunt sintetizați în cantități mici, iar sinteza proteinelor nu se poate desfășura normal.

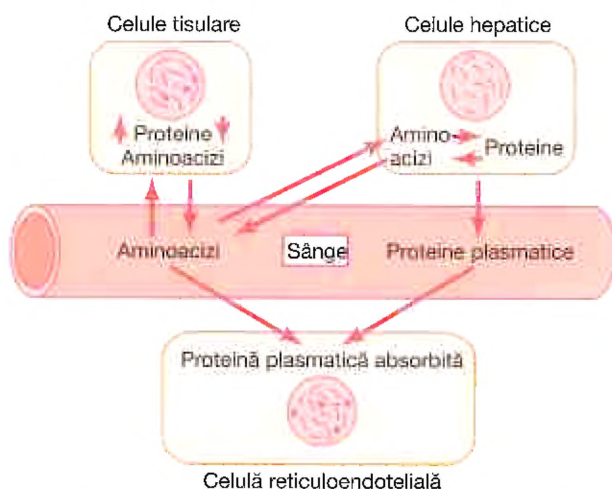


Figura 70-2. Echilibrul reversibil între proteinele tisulare, proteinele plasmatice și aminoacizii plasmatici.

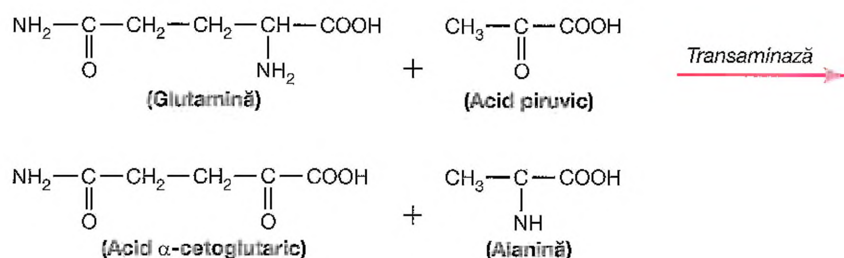


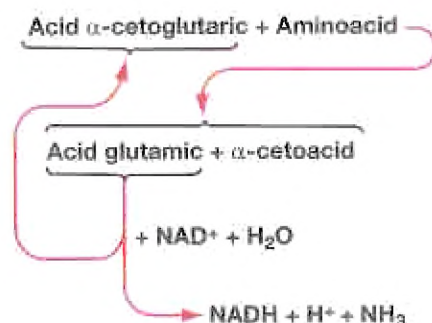
Figura 70-3. Sinteza alaninei din acid piruvic prin transaminare.

Utilizarea proteinelor în scop energetic

Când celulele și-au atins capacitatea maximă de stocare a proteinelor, surplusul de aminoacizi din lichidele organismului este degradat și utilizat în scop energetic sau este depozitat în principal sub formă de lipide sau, într-o măsură mai mică, sub formă de glicogen. Această degradare are loc aproape în întregime la nivelul ficatului și începe cu *dezaminarea*, proces explicat în detaliu în secțiunea următoare.

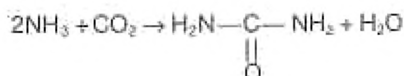
Dezaminarea – îndepărtarea grupărilor amino din aminoacizi. Dezaminarea are loc în principal prin *transaminare*, care constă în transferul grupării amino pe o substanță cu rol de acceptor. Acest proces este opusul transaminării explicate anterior în legătură cu sinteza aminoacizilor.

Cea mai mare parte a dezaminării se desfășoară conform următoarei scheme de transaminare:



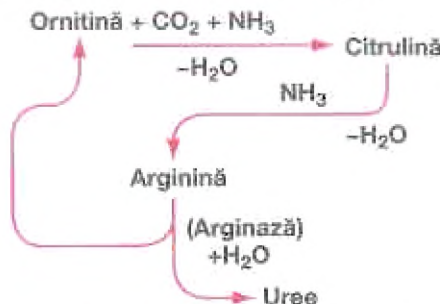
În această schemă se observă că gruparea amino a aminoacidului este transferată acidului α-cetoglutaric care devine astfel acid glutamic. Ulterior, acidul glutamic poate să transfere gruparea amino altor substanțe sau o poate elibera sub formă de amoniac (NH_3). Prin pierderea grupării amino, acidul glutamic devine din nou acid α-cetoglutaric, iar ciclul se poate repeta de nenumărate ori. Pentru a iniția acest proces, surplusul de aminoacizi din celule, în special de la nivel hepatic, induce activarea unor cantități mari de *aminotransferaze*, enzimele responsabile în cea mai mare măsură de declanșarea dezaminării.

Formarea ureei în ficat. Amoniacul eliberat în cursul dezaminării aminoacizilor este îndepărtat din sânge aproape în întregime prin conversie în uree. Două molecule de amoniac și o moleculă de dioxid de carbon se combină conform următoarei reacții:



Practic toată cantitatea de uree formată de organismul uman este sintetizată în ficat. În absența ficatului sau în bolile hepatice severe, amoniacul se acumulează în sânge. Acesta este extrem de toxic, în special la nivel cerebral, și poate conduce la instalarea unei stări numite *comă hepatică*.

Etapele formării ureei sunt următoarele:



După formare, ureea difuzează din celulele hepatice în lichidele organismului și este excretată de către rinichi.

Oxidarea aminoacizilor dezaminați. După ce aminoacizii au fost dezaminați, cetoacizii rezultați pot, în majoritatea cazurilor, să fie oxidați pentru a elibera energie necesară proceselor metabolice. Această oxidare implică de obicei două procese succesive: (1) Cetoacidul este transformat într-o substanță chimică adecvată care intră în ciclul acidului citric și (2) această substanță este degradată în cadrul ciclului și utilizată în scop energetic în același mod în care este utilizată acetil-coenzima A (acetil-CoA) rezultată din metabolizarea carbohidraților și lipidelor, după cum a fost descris în Capitolele 68 și 69. În general, cantitatea de adenozin trifosfat formată prin oxidarea unui gram de proteine este puțin mai mică decât cea formată prin oxidarea unui gram de glucoză.

Gluconeogeneza și cetogeneza. Unii aminoacizi dezaminați sunt similari substraturilor utilizate în mod normal de către celule, în special de către celulele hepatice, pentru sinteza glucozei sau a acizilor grași. De exemplu, alanina dezaminată este acidul piruvic, care poate fi transformat fie în glucoză, fie în glicogen. Alternativ, el poate fi convertit în acetil-coA, care poate fi ulterior polimerizată, formând acizi grași. De asemenea, două molecule de acetil-CoA se pot condensa formând acid acetoacetic, unul dintre corpii cetonici, după cum s-a menționat în Capitolul 69.

Conversia aminoacizilor în glucoză sau glicogen se numește *gluconeogeneză*, iar conversia aminoacizilor în cetoacizi sau acizi grași se numește *cetogeneză*. Din cei 20 de aminoacizi dezaminați, 18 au structuri chimice care permit conversia lor în glucoză, iar 19 dintre ei pot fi transformați în acizi grași.

Degradarea obligatorie a proteinelor

Atunci când dieta nu conține proteine, o parte a proteinelor organismului este degradată în aminoacizi care vor fi ulterior dezaminați și oxidați. Acest proces consumă 20-30 grame de proteine în fiecare zi, cantitate numită *pierdere obligatorie* de proteine. Prin urmare, pentru a preveni pierderea efectivă a proteinelor din organism, dieta zilnică trebuie să conțină minim 20-30 grame de proteine, însă această cantitate depinde de numeroși factori, precum masa musculară, activitatea fizică desfășurată și vârstă; pentru a evita orice dezechilibru, de obicei se recomandă un aport minim de 60-75 grame.

Proporțiile dintre diferiți aminoacizi din aportul alimentar proteic trebuie să fie aproximativ aceleași cu proporțiile din țesuturile organismului pentru ca proteinele

provenite din alimentație să poată fi utilizate în totalitate pentru sinteza de noi proteine la nivel tisular. Dacă un anumit aminoacid esențial are concentrația prea mică, ceilalți aminoacizi devin inutilizabili deoarece celulele sintetizează proteine întregi sau nu le sintetizează deloc, după cum s-a explicat în Capitolul 3 privitor la sinteza de proteine. Aminoacizii inutilizabili sunt dezaminați și oxidați. O proteină care conține aminoacizi în proporție diferită de media unei proteine din organism se numește *proteină parțială* sau *proteină incompletă*, iar o astfel de proteină are o valoare mai scăzută din punct de vedere nutritiv decât o *proteină completă*.

Efectul inaniției asupra degradării proteice. Cu excepția celor 20-30 grame de proteine degradate obligatoriu în fiecare zi, organismul utilizează în scop energetic numai carbohidrați sau lipide, atât timp cât acestea sunt disponibile. Totuși, după câteva săptămâni de inaniție, când depozitele de carbohidrați și lipide încep să se epuizeze, aminoacizii din sânge sunt rapid dezaminați și oxidați pentru a produce energie. Din acest moment, proteinele tisulare sunt degradate rapid - până la 125 grame pe zi - și, ca urmare, funcțiile celulare se deteriorează brusc. Deoarece în mod normal utilizarea carbohidraților și lipidelor pentru producerea de energie este preferată utilizării proteinelor, carbohidrații și lipidele sunt considerate *substanțe care cruță proteinele*.

Reglarea hormonală a metabolismului proteic

Hormonul de creștere stimulează sinteza de proteine celulare. Hormonul de creștere stimulează sinteza proteinelor în țesuturi. Mecanismul exact prin care se produce acest efect nu este cunoscut, dar se presupune că este în principal rezultatul creșterii transportului de aminoacizi prin membranele celulare, al accelerării proceselor de transcripție și translație ale ADN-ului și ARN-ului necesare pentru sinteza proteică, și al scăderii oxidării proteinelor tisulare.

Insulina este necesară pentru sinteza proteică. Lipsa totală a insulinei are drept consecință reducerea sintezei de proteine aproape de valoarea zero. Insulina accelerează transportul anumitor aminoacizi în interiorul celulelor, ceea ce ar putea reprezenta stimulul pentru sinteza de proteine. De asemenea, insulina reduce degradarea proteinelor și crește disponibilitatea glucozei la nivelul celulelor, astfel încât utilizarea aminoacizilor în scop energetic este redusă corespunzător.

Glucocorticoizii stimulează degradarea majorității proteinelor celulare. Glucocorticoizii secretați de glandele corticosuprarenale *reduc* cantitatea de proteine din *majoritatea* țesuturilor și determină creșterea concentrației de aminoacizi plasmatici, precum și creșterea *proteinelor hepatice și a proteinelor plasmatice*. Se presupune că glucocorticoizii acționează prin creșterea ratei de degradare a proteinelor extrahepatice, astfel încât cantitatea de aminoacizi disponibilă în lichidele organismului crește. Acest fapt determină ficatul să sintetizeze cantități crescute de proteine celulare hepatice și de proteine plasmatice.

Testosteronul stimulează depozitarea de proteine în țesuturi. Testosteronul, hormonul sexual masculin, determină creșterea depunerilor de proteine în toate țesuturile organismului, în special a proteinelor contractile ale mușchilor (creștere cu 30-50%). Mecanismul de producere al acestui efect nu este cunoscut, dar este în mod cert diferit de efectul hormonului de creștere astfel: hormonul de creștere determină creșterea continuă, pe termen nedefinit a țesuturilor, pe când testosteronul determină creșterea masei musculare și, într-o măsură mai mică, a altor țesuturi proteice numai pentru câteva luni. Odată ce mușchii și celelalte țesuturi proteice au atins un nivel maxim de dezvoltare, în ciuda continuării administrării de testosteron, depozitarea suplimentară de proteine încetează.

Estrogenul. Estrogenul, principalul hormon sexual feminin, determină de asemenea depozitarea proteinelor, însă efectul său este mult mai puțin important comparativ cu efectul testosteronului.

Tiroxina determină creșterea ratei metabolice a celulelor. Tiroxina afectează indirect metabolismul proteic prin creșterea ratei metabolice a celulelor. Dacă nu există cantități adecvate de carbohidrați și lipide pentru producerea de energie, tiroxina determină degradarea rapidă a proteinelor și utilizarea lor în scop energetic. În schimb, dacă în lichidul extracelular există cantități adecvate de carbohidrați și lipide, și cantități excesive de aminoacizi, tiroxina poate crește rata sintezei proteice. În perioadele de creștere la animale și la om, deficitul de tiroxină determină o inhibare semnificativă a procesului de creștere din cauza absenței sintezei proteice. În esență, se presupune că tiroxina are un efect specific minor asupra metabolismului proteic, dar are un efect general important prin creșterea ratelor reacțiilor proteice anabolizante și catabolizante.

Bibliografie

Bröer S: Amino acid transport across mammalian intestinal and renal epithelia. Physiol Rev 88:249, 2008.

Deutz NE, Wolfe RR: Is there a maximal anabolic response to protein intake with a meal? Clin Nutr 32:309; 2013.

Deves R, Boyd CA: Transporters for cationic amino acids in animal cells: discovery, structure, and function. Physiol Rev 78:487, 1998.

Dodd KM, Tee AR: Leucine and mTORC1: a complex relationship. Am J Physiol Endocrinol Metab 302:E1329, 2012.

Finn PF, Dice JF: Proteolytic and lipolytic responses to starvation. Nutrition 22:830, 2006.

Hawley JA, Burke LM, Phillips SM, Spriet LL: Nutritional modulation of training-induced skeletal muscle adaptations. J Appl Physiol 110:834, 2011.

Mann GE, Yudilevich DL, Sobrevia L: Regulation of amino acid and glucose transporters in endothelial and smooth muscle cells. Physiol Rev 83:183, 2003.

Phillips SM: Considerations for protein supplementation in warfighters. J Nutr 143:1838S, 2013.

Schakman O, Kalista S, Barbé C, et al: Glucocorticoid-induced skeletal muscle atrophy. Int J Biochem Cell Biol 45:2163, 2013.

Tavernarakis N: Ageing and the regulation of protein synthesis: a balancing act? Trends Cell Biol 18:228, 2008.

Taylor PM: Role of amino acid transporters in amino acid sensing. Am J Clin Nutr 99:223S, 2014.

Vandenberg RJ, Ryan RM: Mechanisms of glutamate transport. Physiol Rev 93:1621, 2013.

Wolfe RR, Miller SL, Miller KB: Optimal protein intake in the elderly. Clin Nutr 27:675, 2008.



Ficatul ca organ

Deşi este un organ distinct, ficatul îndeplineşte numeroase funcţii, multe dintre ele aflându-se în interrelaţie. Acest fapt devine evident mai ales în afecţiunile hepatice când multe din funcţiile hepatice sunt perturbate simultan. Capitolul de faţă prezintă un rezumat al diferitelor funcţii ale ficatului, precum (1) filtrarea şi depozitarea sângelui; (2) metabolizarea carbohidraţilor, proteinelor, lipidelor, hormonilor şi a substanţelor chimice străine; (3) sinteza bilei; (4) depozitarea vitaminelor şi a fierului; şi (5) sinteza factorilor de coagulare.

Anatomia funcţională a ficatului

Ficatul este cel mai mare organ al corpului, reprezentând aproximativ 2% din greutatea corporală, sau în medie aproximativ 1,5 kg (3,3 lb) la adult. Unitatea funcţională de bază a ficatului este *lobulul hepatic*, care este o structură cilindrică având o lungime de câţiva milimetri şi un diametru de 0,8-2 milimetri. Ficatul uman conţine 50.000-100.000 de lobuli individuali.

Lobulul hepatic, ilustrat în secţiune în **Figura 71-1**, este centrat în jurul unei *vene centrale* care drenează în venele hepatice şi apoi în vena cavă. Lobulul este alcătuit în principal din numeroase *lamele de celule* hepatice (două dintre ele fiind prezentate în **Figura 71-1**) dispuse radial în jurul venei centrale asemănător spiţelor unei roţi. Fiecare lamelă hepatică are de regulă două cordoane de celule, iar între cordoanele celulare adiacente se află mici *canalicule biliare* care drenează în *ductele biliare* din septurile fibroase ce separă lobulii hepatici adiacenţi.

La nivelul septurilor se găsesc mici *venule portale* care primesc sânge în principal din circulaţia venoasă a tractului gastrointestinal pe calea venei porte. Din aceste venule sângele ajunge în *sinusoidele hepatice* ramificate care se află între lamelele hepatice şi apoi în vena centrală. Astfel, celulele hepatice sunt expuse permanent sângelui venos portal.

În septurile interlobulare există şi *arteriole hepatice*. Aceste arteriole furnizează sânge arterial ţesuturilor septale dintre lobulii adiacenţi şi multe dintre arteriolele mici se varsă direct în sinusoidele hepatice, cel mai frecvent în cele situate în prima treime a lungimii septurilor interlobulare, aşa cum este ilustrat în **Figura 71-1**.

Pe lângă celulele hepatice, sinusoidele venoase sunt căptuşite de alte două tipuri de celule: (1) *celule endoteliale* tipice şi (2) *celule Kupffer* mari (numite şi *celule reticuloendoteliale*), care sunt macrofage locale ce mărginesc sinusoidele şi au capacitatea de a fagocita bacterii şi alte substanţe străine din circulaţia sinusoidală hepatică.

Endoteliul sinusoidelor prezintă pori extrem de mari, unii dintre aceştia având un diametru de aproape 1 micron. Subendotelial, între celulele endoteliale şi celulele hepatice se află spaţii înguste numite *spaţii Disse* sau *spaţii perisinusoidale*. Milioanele de spaţii Disse sunt conectate cu vasele limfatice din septurile interlobulare. Prin urmare, excesul de lichid de la acest nivel este îndepărtat prin vasele limfatice. Deoarece endoteliul prezintă pori mari, substanţele plasmatice trec liber în spaţiile Disse. În aceste spaţii pot difuza liber cantităţi importante de proteine plasmatice.

Sistemele vascular şi limfatic ale ficatului

Funcţionarea sistemului vascular hepatic este discutată în Capitolul 15 în legătură cu venele portale şi poate fi rezumat după cum urmează.

Fluxul sangvin hepatic este asigurat de vena portă şi artera hepatică

Ficatul prezintă un flux sangvin crescut şi o rezistenţă vasculară scăzută. Aproximativ 1050 mililitri de sânge circulă din vena portă în sinusoidele hepatice în fiecare minut, iar un volum suplimentar de 300 mililitri ajunge în sinusoide din artera hepatică, ceea ce înseamnă în medie un flux total de 1350 ml/min, care reprezintă 27% din debitul cardiac de repaus.

Presiunea în vena portă la locul în care aceasta pătrunde în ficat este în medie de 9 mmHg, iar presiunea în vena hepatică de la locul de emergenţă din ficat şi până la nivelul venei cave este în medie de aproximativ 0 mmHg. Acest gradient de presiune redus, de numai 9 mmHg, indică faptul că rezistenţa la fluxul sangvin a sinusoidelor hepatice este în mod normal foarte scăzută, mai ales luând în considerare că acest traseu este străbătut de 1350 mililitri de sânge în fiecare minut.

Ciroza hepatică creşte semnificativ rezistenţa la fluxul sangvin. Atunci când celulele parenchimatoase hepatice sunt distruse, acestea sunt înlocuite de ţesut fibros care în cele din urmă se acumulează în jurul vaselor de sânge, perturbând astfel în mod semnificativ fluxul sangvin portal prin ficat. Acest proces patologic se numeşte *ciroză hepatică*. Ea apare cel mai frecvent ca urmare a consumului cronic de alcool sau ca urmare a acumulării excesive de lipide la nivelul ficatului care determină inflamaţia acestuia, afecţiune numită *steatohepatită nonalcoolică (SHNA)*. O formă mai puţin

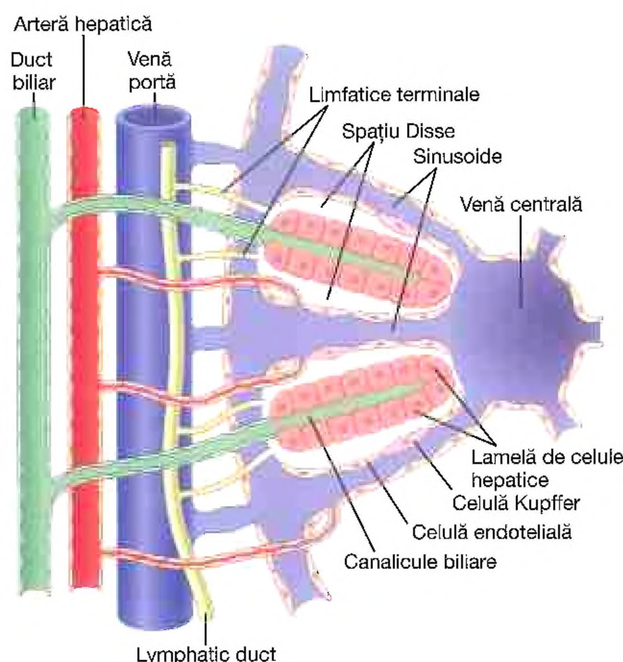


Figura 71-1. Structura de bază a unui lobul hepatic. Se observă lamelele de celule hepatice, vasele de sânge, sistemul de colectare a bilei și sistemul limfatic alcătuit din spațiile Disse și limfaticele interlobulare. *(Modificat după Guyton AC, Taylor AE, Granger HJ: Circulatory Physiology. Vol 2: Dynamics and Control of the Body Fluids. Philadelphia: WB Saunders, 1975.)*

severă de acumulare de lipide și inflamație a ficatului, *steatoza hepatică nonalcoolică*, reprezintă cea mai frecventă cauză de boală hepatică în multe țări occidentale, inclusiv în Statele Unite ale Americii, fiind de obicei asociată cu obezitatea și diabetul zaharat tip 2.

De asemenea, ciroza poate să apară după ingestia de substanțe toxice precum tetraclorura de carbon, după afecțiuni virale precum hepatita infecțioasă, în obstrucția ductelor biliare și în procesele infecțioase al ductelor biliare.

Sistemul port poate fi uneori obstruat de către un cheag de sânge de mari dimensiuni care se formează în vena portă sau la nivelul uneia din ramurile ei principale. Obstrucția bruscă a circulației portale afectează întoarcerea sângelui de la nivelul intestinelor și splinei către sistemul port hepatic și în circulația sistemică. Aceasta are drept consecință instalarea *hipertensiunii portale* și creșterea presiunii în capilarele peretelui intestinal cu 15-20 mmHg peste valoarea normală. Decesul poate surveni în câteva ore din cauza pierderii excesive de lichid din capilare în lumenul și pereții intestinali.

Ficatul are rolul unui rezervor de sânge

Deoarece ficatul este un organ cu o capacitate de distensie importantă, la nivelul vaselor sangvine hepatice pot fi depozitate cantități semnificative de sânge. Volumul normal de sânge al ficatului, inclusiv sângele din venele hepatice și din sinusoidele hepatice, este de aproximativ 450 mililitri, sau aproape 10% din volumul sangvin total al organismului. Când presiunea crescută din atriul drept determină creșterea retrogradă a presiunii la nivel hepatic, ficatul se mărește, astfel încât în venele și sinusoidele hepatice este uneori stocat un volum suplimentar de 0,5-1 litru de sânge. Acest fenomen se întâlnește în special în insuficiența cardiacă însoțită de congestie periferică, discutată în Capitolul 22. Astfel, ficatul este de fapt un organ venos mare, cu o capacitate importantă de distensie, care poate avea rolul unui rezervor de sânge atunci când există un surplus de sânge și care poate furniza sânge atunci când volumul sângelui circulant este redus.

Ficatul prezintă un flux limfatic foarte crescut

Deoarece porii sinusoidelor hepatice sunt foarte permeabili comparativ cu porii capilarelor din alte țesuturi, ei permit pasajul ușor al lichidelor și proteinelor în spațiile Disse. Prin urmare, drenajul limfatic al ficatului are de regulă o concentrație proteică de aproximativ 6 g/dl, adică o valoare ușor inferioară concentrației plasmatice a proteinelor. În plus, permeabilitatea crescută a epiteliului sinusoidelor hepatice facilitează formarea unor cantități mari de limfă. Așadar, aproximativ jumătate din toată cantitatea de limfă produsă în organism în condiții de repaus provine din ficat.

Presiunile crescute de la nivelul sistemului vascular hepatic pot determina transsudarea lichidului din ficat și capilarele portale în cavitatea abdominală - ascita. Atunci când presiunea în venele hepatice crește cu doar 3-7 mmHg peste valoarea normală, cantități excesive de lichid încep să transsudeze în limfă și să difuzeze prin suprafața exterioară a capsulei hepatice direct în cavitatea abdominală. Acest lichid este aproape plasmă pură, având un conținut de proteine de 80-90% din cel al plasmei. La presiuni ale venei cave de 10-15 mmHg, fluxul limfatic hepatic crește la o valoare de 20 de ori mai mare decât valoarea normală, iar „difuziunea" la nivelul suprafeței ficatului poate fi atât de marcată încât determină acumularea unor cantități mari de lichid liber în cavitatea abdominală, fenomen denumit *ascită*. Blocarea circulației portale prin ficat determină și creșterea presiunilor capilare în întregul sistem port al tractului gastrointestinal, ceea ce are drept rezultat edemul peretelui intestinal și transsudarea lichidului prin seroasa intestinului în cavitatea abdominală. Acest proces poate de asemenea să conducă la instalarea ascitei.

Reglarea masei hepatice – procesul de regenerare

Ficatul are o capacitate remarcabilă de a se regenera în urma unei pierderi semnificative de țesut hepatic produse fie prin hepatectomie parțială, fie prin leziuni hepatice acute, atât timp cât leziunea nu se asociază cu infecție virală sau inflamație. Hepatectomia parțială, prin care se poate îndepărta până la 70% din masa ficatului, este urmată de mărirea lobilor restanți și revenirea ficatului la dimensiunea inițială. Această regenerare este extrem de rapidă și are loc în numai 5-7 zile la șobolani. În timpul regenerării ficatului, se estimează că hepatocitele se divid o dată sau de două ori, iar după revenirea ficatului la dimensiunea și volumul inițiale, hepatocitele revin la starea lor normală de repaus.

Controlul acestei regenerări rapide a ficatului nu este bine înțeles, dar *factorul de creștere al hepatocitelor (HGF)* pare să joace un rol important în inducerea diviziunii și creșterii celulelor hepatice. HGF este produs de celulele mezenchimale ale ficatului și ale altor țesuturi, dar nu și de către hepatocite.

Nivelurile sangvine ale HGF cresc de peste 20 de ori după o hepatectomie parțială, însă efectele mitogene apar de regulă numai la nivelul ficatului în urma acestor intervenții chirurgicale, ceea ce sugerează faptul că HGF se activează numai în organul afectat. Alți factori de creștere (în special *factorul de creștere epidermică*) și citokine precum *factorul de necroză tumorală (TNF)* și *interleukina* 6 ar putea de asemenea să fie implicate în stimularea regenerării celulelor hepatice.

După ce ficatul a revenit la dimensiunea inițială, procesul de diviziune a celulelor hepatice se încheie. La fel, factorii implicați nu sunt complet elucidați, dar *factorul β de transformare a creșterii*, o citokină secretată de celulele hepatice, este un inhibitor puternic al proliferării celulelor hepatice și se presupune că reprezintă principalul factor care determină încheierea regenerării hepatice.

Experimentele fiziologice indică faptul că procesul de creștere a ficatului este reglat îndeaproape de un semnal necunoscut legat de dimensiunea corpului, astfel încât raportul ficat-greutate corporală să fie menținut la o valoare adecvată pentru funcționarea optimă a proceselor metabolice. Cu toate acestea, în afecțiunile hepatice asociate cu fibroză, inflamație sau infecții virale, procesul de regenerare a ficatului este afectat sever, iar funcția hepatică se deteriorează.

Sistemul macrofagelor hepatice are rolul de a purifica sângele

În sângele care străbate capilarele intestinale ajung numeroase bacterii de la nivel intestinal. Într-adevăr, o probă de sânge prelevată de la nivelul venei porte înaintea pătrunderii acesteia în ficat relevă aproape întotdeauna prezența de bacili colonici la efectuarea de culturi, în timp ce prezența bacililor colonici în sângele recoltat din circulația sistemică este extrem de rară.

Imagini speciale în secvență rapidă ale *celulelor Kupffer*, macrofage fagocitare mari care căptușesc sinusurile venoase hepatice, au demonstrat faptul că aceste celule purifică eficient sângele care străbate sinusurile; când o bacterie ajunge în contact cu o celulă Kupffer, în mai puțin de 0,01 secunde bacteria traversează peretele celulei Kupffer și este sechestrată în interiorul celulei până când va fi digerată. Probabil mai puțin de 1% din bacteriile care ajung în sângele portal provenit de la nivelul intestinelor reușesc să treacă de ficat și să pătrundă în circulația sistemică.

Funcțiile metabolice ale ficatului

Ficatul este un rezervor mare de celule cu reactivitate chimică, ce prezintă o rată metabolică crescută. Aceste celule transferă substraturi și energie dintr-un sistem metabolic în altul, prelucrează și sintetizează numeroase substanțe care sunt transportate către alte părți ale corpului și îndeplinesc multiple funcții metabolice. Din aceste motive, o parte importantă a disciplinei de biochimie este dedicată studiului reacțiilor metabolice din ficat. În capitolul de față este prezentat un rezumat al funcțiilor metabolice deosebit de importante pentru înțelegerea fiziologiei integrate a organismului.

Metabolismul carbohidraților

În metabolismul carbohidraților, ficatul îndeplinește următoarele funcții, așa sunt descrise în Capitolul 68:

1. Depozitarea unor cantități mari de glicogen
2. Transformarea galactozei și fructozei în glucoză
3. Gluconeogeneza
4. Formarea a numeroși compuși chimici din produșii intermediari ai metabolismului carbohidraților

Ficatul are un rol deosebit de important în menținerea concentrației plasmatice normale a glucozei. Depozitarea glicogenului permite ficatului să îndepărteze excesul de glucoză din sânge, să îl depoziteze și ulterior să îl elibereze în circulație atunci când concentrația sangvină a glucozei începe să scadă prea mult. Acest fenomen se numește *funcția hepatică de tamponare a glucozei*. La persoanele cu funcție hepatică sever alterată, după o masă bogată în carbohidrați, concentrația plasmatică a glucozei poate crește de două până la trei ori mai mult decât la o persoană cu funcție hepatică normală.

Gluconeogeneza hepatică este de asemenea foarte importantă pentru menținerea unei concentrații plasmatice normale a glucozei, deoarece gluconeogeneza se produce în mare măsură atunci când concentrația glucozei scade sub valorile normale. În aceste situații, cantități mari de aminoacizi și glicerol provenit din trigliceride sunt convertite în glucoză, contribuind astfel la menținerea unei concentrații plasmatice relativ normale de glucoză.

Metabolismul lipidic

Deși majoritatea celulelor organismului pot metaboliza lipide, anumite reacții ale metabolismului lipidic se desfășoară în principal în ficat. În metabolismul lipidic, ficatul îndeplinește următoarele funcții specifice, așa cum se arată în Capitolul 69:

1. Oxidarea acizilor grași pentru a furniza energie necesară altor funcții ale organismului
2. Sinteza unor cantități mari de colesterol, fosfolipide și a majorității lipoproteinelor
3. Sinteza lipidelor din proteine și carbohidrați

Pentru a obține energie din lipidele neutre, acestea trebuie inițial scindate în glicerol și acizi grași. Apoi, acizii grași sunt scindați prin *beta-oxidare* în radicali acetil cu doi atomi de carbon care formează *acetil coenzima A* (acetil-CoA). Aceasta intră în ciclul acidului citric și este oxidată, eliberând cantități foarte mari de energie. Beta-oxidarea are loc în toate celulele organismului, dar la nivelul celulelor hepatice acest proces are un ritm accelerat. Ficatul nu poate utiliza întreaga cantitate de acetil-CoA formată; în schimb, aceasta este transformată prin condensarea a două molecule de acetil-CoA în *acid acetoacetic*, un acid cu solubilitate înaltă care trece din celulele hepatice în lichidul extracelular și este apoi transportat la nivelul întregului organism, fiind absorbit de țesuturi. În țesuturi, acidul acetoacetic este reconvertit în acetil-CoA care este oxidată în maniera obișnuită. Astfel, ficatul este răspunzător de o mare parte a metabolismului lipidic.

Aproximativ 80% din cantitatea de colesterol sintetizată în ficat este convertită în săruri biliare, care sunt secretate în bilă; restul este transportat sub formă de lipoproteine prin sânge către celulele țesuturilor organismului. Fosfolipidele sunt de asemenea sintetizate în ficat și transportate în principal sub formă de lipoproteine. Atât colesterolul cât și fosfolipidele sunt utilizate de către celule pentru a forma membrane, structuri intracelulare și numeroase substanțe chimice importante pentru funcționarea celulelor.

Sinteza lipidelor din carbohidrați și proteine se desfășoară aproape în întregime la nivel hepatic. După ce sunt sintetizate în ficat, lipidele sunt transportate sub formă de lipoproteine și depozitate în țesutul adipos.

Metabolismul proteic

Organismul nu se poate lipsi de contribuția hepatică la metabolismul proteic mai mult de câteva zile fără a se produce decesul. Cele mai importante roluri ale ficatului în metabolismul proteic, așa cum se arată în Capitolul 70, sunt următoarele:

1. Dezaminarea aminoacizilor
2. Formarea ureei pentru eliminarea amoniacului din lichidele organismului
3. Sinteza proteinelor plasmatice
4. Conversiile reciproce între diferiții aminoacizi și sinteza altor compuși din aminoacizi

Dezaminarea aminoacizilor este necesară înainte ca aceștia să poată fi utilizați în scop energetic sau convertiți în carbohidrați sau lipide. Dezaminarea poate avea loc, în mai mică măsură, și la nivelul celorlalte țesuturi ale organismului, mai ales în rinichi, însă este mult mai puțin importantă decât dezaminarea aminoacizilor care are loc la nivelul ficatului.

Formarea de uree de către ficat îndepărtează amoniacul din lichidele organismului. În urma procesului de dezaminare se formează cantități mari de amoniac, iar cantități adiționale sunt produse în mod continuu de către bacterii la nivel intestinal și sunt absorbite în sânge. Așadar, dacă ficatul nu produce uree, concentrația plasmatică a amoniacului crește rapid, ceea ce conduce la instalarea *comei hepatice* și deces. Într-adevăr, chiar scăderea semnificativă a fluxului sangvin hepatic – așa cum se întâmplă ocazional când apare un șunt între vena portă și vena cavă – poate determina acumularea excesivă de amoniac în sânge, o stare extrem de toxică.

Practic toate proteinele plasmatice, cu excepția unor gamaglobuline, sunt sintetizate de către hepatocite, ceea ce înseamnă aproximativ 90% din totalul proteinelor plasmatice. Restul gamaglobulinelor este reprezentat de anticorpii produși în principal de către celulele plasmatice ale țesutului limfoid din organism. Ficatul poate sintetiza proteine plasmatice la o rată maximă de 15-50 g/zi. Prin urmare, chiar dacă din organism se pierd jumătate din proteinele plasmatice, acestea vor putea fi înlocuite în decurs de 1-2 săptămâni.

Depleția proteinelor plasmatice induce diviziunea rapidă prin mitoză a celulelor hepatice și creșterea în dimensiuni a ficatului; aceste efecte sunt cuplate cu o producție rapidă de proteine plasmatice până când concentrația plasmatică revine la valoarea normală. În cazul afecțiunilor hepatice cronice (e.g., ciroză hepatică), proteinele plasmatice, precum albumina, pot atinge valori foarte scăzute, determinând edem generalizat și ascită, după cum este explicat în Capitolul 30.

Una dintre cele mai notabile funcții ale ficatului este capacitatea de a sintetiza anumiți aminoacizi și alți compuși chimici importanți din aminoacizi. De exemplu, toți așa-zișii aminoacizi neesențiali pot fi sintetizați în ficat. În acest scop, este sintetizat un cetoacid având o compoziție chimică identică (exceptând oxigenul grupării ceto) cu aceea a aminoacidului care fi va produs. Apoi, prin mai multe etape de *transaminare*, un radical amino este transferat de pe un aminoacid disponibil pe cetoacid, substituind oxigenul grupării ceto.

Alte funcții metabolice ale ficatului

Ficatul reprezintă un depozit de vitamine. Ficatul are o predilecție pentru depozitarea vitaminelor și este bine cunoscut faptul că reprezintă o sursă importantă pentru anumite vitamine în tratarea deficitelor respective. Vitamina stocată în cea mai mare cantitate este vitamina A, dar în mod normal sunt depozitate și cantități semnificative de vitamină D și vitamină B_{12}. Vitamina A poate fi stocată în cantități suficiente pentru a preveni deficiența de vitamină A timp de 10 luni. Vitamina D poate fi stocată în cantități suficiente pentru a preveni deficiența de vitamină D timp de 3-4 luni, iar vitamina B_{12} depozitată în ficat poate acoperi necesarul pentru cel puțin 1 an și posibil pentru câțiva ani.

Ficatul depozitează fierul sub formă de feritină. Cu excepția fierului din hemoglobină, de departe cea mai mare parte a fierului din organism este depozitată la nivelul ficatului sub formă de *feritină*. În celulele hepatice există cantități mari dintr-o proteină numită *apoferitină*, capabilă să se combine reversibil cu fierul. Prin urmare, când există o cantitate excesivă de fier în lichidele organismului, acesta se combină cu apoferitina formând feritină și este depozitat sub această formă în celulele hepatice până devine necesar altundeva. Atunci când fierul din lichidele circulante ale organismului atinge niveluri scăzute, feritina eliberează fierul. Astfel, sistemul apoferitină-feritină al ficatului acționează ca un *sistem tampon al fierului sangvin*, precum și ca mediu de depozit al fierului. Alte roluri ale ficatului în metabolismul fierului și formarea eritrocitelor sunt prezentate în Capitolul 33.

Ficatul sintetizează substanțe sangvine cu rol în procesul de coagulare. Substanțele sintetizate în ficat care sunt implicate în procesul de coagulare includ *fibrinogenul*, *protrombina*, *globulina acceleratoare*, *factorul VII* și alți câțiva factori importanți. Prezența vitaminei K este necesară în procesele metabolice hepatice de formare a câtorva dintre aceste substanțe, în special protrombina și factorii VII, IX și X. În absența vitaminei K, concentrațiile acestor substanțe scad semnificativ, ceea ce aproape împiedică procesul de coagulare a sângelui.

Ficatul elimină sau excretă medicamente, hormoni și alte substanțe. Este bine cunoscut faptul că mediul activ din punct de vedere chimic al ficatului este capabil să detoxifice sau să excrete multe medicamente prin bilă, inclusiv sulfonamide, peniciline, ampicilina și eritromicina.

În mod asemănător, unii dintre hormonii secretați de glandele endocrine sunt fie modificați chimic, fie excretați de către ficat, incluzând tiroxina și practic toți hormonii steroidieni, precum estrogenul, cortizolul și aldosteronul. Leziunile hepatice pot conduce la acumularea unuia sau a mai multor hormoni în lichidele organismului și, astfel, la hiperactivitatea sistemelor hormonale.

În cele din urmă, o cale principală de excreție a calciului din organism este secreția de la nivelul ficatului în bilă, care ajunge ulterior în intestine și este eliminată prin materiile fecale.

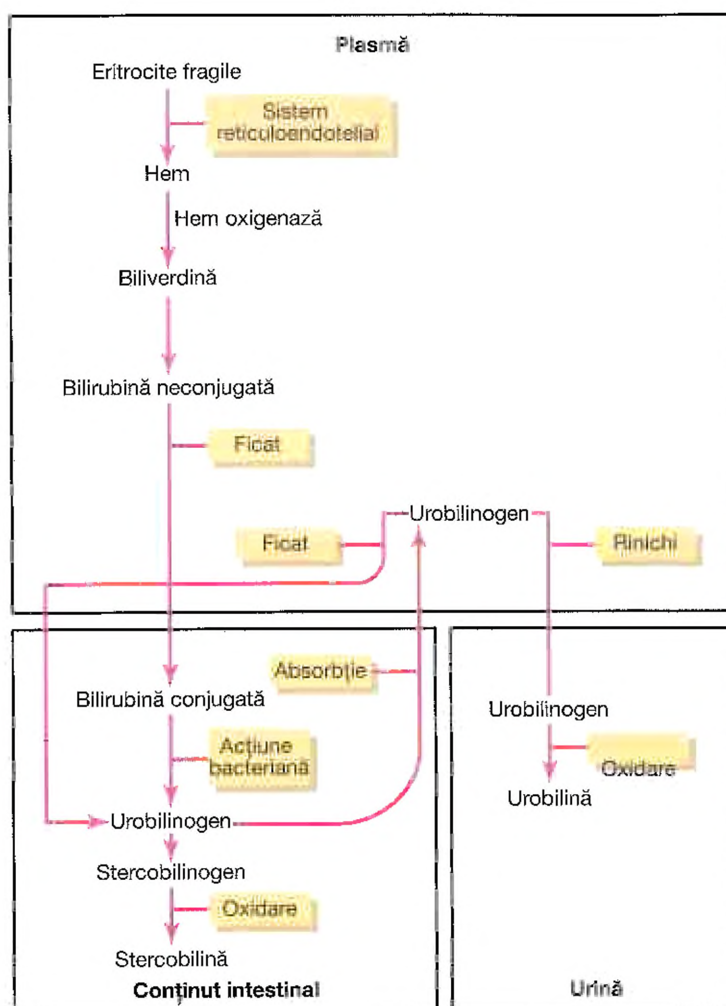


Figura 71-2. Formarea și excreția bilirubinei.

Determinarea bilirubinei din bilă ca metodă de diagnostic

Formarea bilei de către ficat și rolul sărurilor biliare în procesele de digestie și absorbție de la nivelul tractului gastrointestinal sunt discutate în Capitolele 65 și 66. În plus, multe substanțe sunt excretate în bilă și apoi eliminate prin materiile fecale. Una dintre aceste substanțe este pigmentul de culoare galben-verzui numit *bilirubină*, care reprezintă unul dintre principalii produși finali ai degradării hemoglobinei, așa cum se precizează în Capitolul 33. Bilirubina este și un *instrument extrem de valoros în diagnosticarea afecțiunilor hemolitice și a diverselor tipuri de afecțiuni hepatice*. Aceste aspecte sunt prezentate în **Figura 71-2.**

Pe scurt, atunci când eritrocitele și-au depășit durata de viață (în medie, 120 zile) și au devenit prea fragile pentru a putea rămâne în sistemul circulator, membranele lor celulare se rup, iar hemoglobina eliberată este fagocitată de către macrofagele tisulare (numite și *sistem reticuloendotelial*) de la nivelul întregului corp. Hemoglobina este inițial scindată în *globină* și *hem*, iar hemul eliberează (1) Fe^{2+}, care este transportat în sânge de către transferină și (2) o catenă liniară cu patru nuclei pirolici, care reprezintă substratul din care va fi formată în final bilirubina. Prima substanță sintetizată este *biliverdina*, dar aceasta este rapid redusă la *bilirubină liberă*, numită și *bilirubină neconjugată*, care este eliberată progresiv din macrofage în plasmă. Bilirubina liberă se combină imediat cu albumina plasmatică și este transportată sub această formă prin sânge și lichidele interstițiale.

În decurs de câteva ore, bilirubina neconjugată este absorbită prin membrana celulelor hepatice. În cursul acestui proces, bilirubina este eliberată din legăturile cu albumina plasmatică și în scurt timp este conjugată în proporție de aproximativ 80% cu acidul glucuronic formând *bilirubină glucuronat*, în proporție de aproximativ 10% cu sulfat formând *bilirubină sulfat*, și în proporție de aproximativ 10% cu numeroase alte substanțe. Sub aceste forme, bilirubina este excretată din hepatocite printr-un proces de transport activ în canaliculele biliare și apoi în intestin.

Formarea și destinația urobilinogenului. Odată ajunsă în intestin, aproximativ jumătate din bilirubina „conjugată" este convertită sub acțiunea bacteriilor într-o substanță numită *urobilinogen*, care are solubilitate înaltă. O parte din urobilinogen este reabsorbit prin mucoasa intestinală înapoi în sânge. Cea mai mare parte din această cantitate este

re-excretată de către ficat în intestin, dar aproximativ 5% este excretată prin rinichi în urină. După contactul urinei cu aerul, urobilinogenul este oxidat formându-se *urobilină*; în mod alternativ, în materiile fecale, urobilinogenul este degradat și oxidat pentru a forma *stercobilină*. Interrelațiile dintre bilirubină și alți produși ai bilirubinei sunt prezentate în **Figura 71-2**.

Icterul – excesul de bilirubină în lichidul extracelular

Icterul se caracterizează printr-o nuanță gălbuie a țesuturilor organismului, incluzând colorația galbenă a tegumentelor și a țesuturilor profunde. Cauza obișnuită a icterului este prezența unor cantități mari de bilirubină în lichidele extracelulare – fie bilirubină neconjugată, fie bilirubină conjugată. Concentrația plasmatică normală a bilirubinei, reprezentată aproape în întregime de bilirubină neconjugată, este în medie 0,5 mg/dl de plasmă. În anumite stări patologice, ea poate ajunge la valoarea de 40 mg/dl și poate fi reprezentată în cea mai mare parte de bilirubină conjugată. Tegumentul devine icteric atunci când concentrația crește de trei ori față de valoarea normală – adică peste 1,5 mg/dl.

Cele mai frecvente cauze ale icterului sunt (1) distrugerea exagerată de eritrocite, cu eliberarea rapidă a bilirubinei în sânge și (2) obstrucția ductelor biliare sau lezarea celulelor hepatice în asemenea măsură, încât nici cantitățile uzuale de bilirubină nu mai pot fi excretate în tractul gastrointestinal. Aceste două tipuri de icter poartă numele de *icter hemolitic* și, respectiv, *icter obstructiv*.

Icterul hemolitic este rezultatul hemolizei eritrocitelor. În icterul hemolitic, funcția excretorie a ficatului nu este afectată, însă eritrocitele sunt hemolizate prea rapid, iar celulele hepatice nu pot excreta bilirubina în același ritm. Prin urmare, concentrația plasmatică a bilirubinei libere crește peste valorile normale. De asemenea, rata de formare a *urobilinogenului* la nivel intestinal este semnificativ crescută, iar cea mai mare parte a acestuia este absorbită în sânge și excretată ulterior prin urină.

Icterul obstructiv este produs prin obstrucția ductelor biliare sau prin afectare hepatică. În icterul obstructiv, produs fie prin obstrucția ductelor biliare (care apare cel mai frecvent atunci când un calcul biliar sau o tumoră malignă blochează canalul biliar comun), fie prin lezarea celulelor hepatice (care apare în *hepatită*), rata de formare a bilirubinei este normală, dar bilirubina formată nu poate trece din sânge în intestine. Bilirubina neconjugată pătrunde totuși în celulele hepatice și este conjugată în maniera obișnuită. Bilirubina conjugată ajunge înapoi în sânge, probabil prin ruperea canaliculelor biliare congestionate și golirea bilei direct în limfa care părăsește ficatul. Astfel, *cea mai mare parte a bilirubinei plasmatice devine de tip conjugat* în defavoarea tipului neconjugat.

Diagnosticul diferențial între icterul hemolitic și icterul obstructiv. Pentru a deosebi bilirubina neconjugată de bilirubina conjugată din plasmă se pot utiliza teste chimice de laborator. În icterul hemolitic, aproape toată bilirubina este sub formă „neconjugată"; în icterul obstructiv, predomină forma „conjugată". Pentru a face deosebirea între cele două forme se poate folosi un test numit *reacția van den Bergh*.

În cazul obstrucției complete a fluxului biliar, bilirubina nu mai ajunge în intestin pentru a fi convertită în urobilinogen de către bacterii. Prin urmare, în sânge nu se mai reabsoarbe urobilinogen și nici nu mai este excretat prin rinichi în urină. Consecutiv, în icterul obstructiv *total*, testele pentru determinarea urobilinogenului urinar sunt complet negative. De asemenea, scaunul capătă culoarea lutului (gălbuie) din cauza absenței stercobilinei și a altor pigmenți biliari.

O altă diferență majoră între bilirubina neconjugată și bilirubina conjugată este aceea că rinichii pot excreta cantități mici de bilirubină conjugată care prezintă solubilitate înaltă, dar nu și bilirubină neconjugată legată de albumină. Prin urmare, în icterul obstructiv sever, în urină apar cantități semnificative de bilirubină conjugată. Acest fenomen poate fi demonstrat prin simpla agitare a probei de urină ceea ce va determina apariția unui aspect spumos de culoare galben intens. Astfel, înțelegând fiziologia excreției hepatice de bilirubină și folosind câteva teste simple, este adesea posibilă diferențierea între numeroasele tipuri de afecțiuni hemolitice și afecțiunile hepatice, precum și stabilirea gradului de severitate a bolii.

Bibliografie

Bernal W, Wendon J: Acute liver failure. N Engl J Med 369:2525, 2013.

Boyer JL: Bile formation and secretion. Compr Physiol 3:1035, 2013.

DeLeve LD: Liver sinusoidal endothelial cells and liver regeneration. J Clin Invest 123:1861, 2013.

Diehl AM, Chute J: Underlying potential: cellular and molecular determinants of adult liver repair. J Clin Invest 123:1858, 2013.

Dixon LJ, Barnes M, Tang H, et al: Kupffer cells in the liver. Compr Physiol 3:785, 2013.

Erlinger S, Arias IM, Dhumeaux D: Inherited disorders of bilirubin transport and conjugation: new insights into molecular mechanisms and consequences. Gastroenterology 146:1625, 2014.

Friedman SL: Hepatic stellate cells: protean, multifunctional, and enigmatic cells of the liver. Physiol Rev 88:125, 2008.

Gao B, Bataller R: Alcoholic liver disease: pathogenesis and new therapeutic targets. Gastroenterology 141:1572, 2011.

Jenne CN, Kubes P: Immune surveillance by the liver. Nat Immunol 14:996, 2013.

Lefebvre P, Cariou B, Lien F, et al: Role of bile acids and bile acid receptors in metabolic regulation. Physiol Rev 89:147, 2009.

Malhi H, Guicciardi ME, Gores GJ: Hepatocyte death: a clear and present danger. Physiol Rev 90:1165, 2010.

Pellicoro A, Ramachandran P, Iredale JP, Fallowfield JA: Liver fibrosis and repair: immune regulation of wound healing in a solid organ. Nat Rev Immunol 14:181, 2014.

Perry RJ, Samuel VT, Petersen KF, Shulman GI: The role of hepatic lipids in hepatic insulin resistance and type 2 diabetes. Nature 510:84, 2014.

Trauner M, Boyer JL: Bile salt transporters: molecular characterization, function, and regulation. Physiol Rev 83:633, 2003.

Tripodi A, Mannucci PM: The coagulopathy of chronic liver disease. N Engl J Med 365:147, 2011.

Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK: Liver cirrhosis. Lancet 383:1749, 2014.

Yin C, Evason KJ, Asahina K, Stainier DY: Hepatic stellate cells in liver development, regeneration, and cancer. J Clin Invest 123:1902, 2013.



Balanțele nutritive; reglarea aportului alimentar; obezitatea și inaniția; vitaminele și mineralele

PRODUCEREA ȘI CONSUMUL DE ENERGIE SUNT EGALE ÎN CONDIȚII DE ECHILIBRU DINAMIC

Aportul de carbohidrați, lipide și proteine furnizează energie care poate fi folosită pentru desfășurarea diverselor funcții ale organismului sau poate fi depozitată și utilizată ulterior. Pentru menținerea greutății și a compoziției corpului timp îndelungat este necesar ca producția de energie și consumul de energie să se afle în echilibru. În cazul supraalimentației și al unei producții de energie care depășește constant consumul de energie, cea mai mare parte a excesului de energie este stocată sub formă de lipide, iar greutatea corporală crește; invers, pierderea de masă corporală și inaniția apar atunci când aportul energetic este insuficient și nu poate acoperi necesitățile metabolice ale organismului.

Deoarece alimentele conțin proteine, carbohidrați, lipide, minerale și vitamine în proporții diferite, trebuie menținute balanțe nutritive adecvate între acești constituenți, astfel încât toate sistemele metabolice ale organismului să primească substanțele necesare. În acest capitol sunt prezentate mecanismele de reglare a aportului alimentar în concordanță cu necesitățile metabolice ale organismului, precum și unele aspecte legate de menținerea echilibrului între diferitele tipuri de substanțe nutritive.

Balanțele nutritive

Energia din substanțele nutritive

Energia eliberată din fiecare gram de carbohidrați în urma oxidării până la dioxid de carbon și apă este de 4,1 Calorii (1 Calorie echivalează cu 1 kilocalorie), iar energia eliberată dintr-un gram de lipide este de 9,3 Calorii. Energia furnizată prin metabolizarea unui gram de proteine uzuale din alimentație, oxidate până la dioxid de carbon, apă și uree este de 4,35 Calorii. De asemenea, aceste substanțe diferă în ceea ce privește proporția în care sunt absorbite din tractul gastrointestinal: aproximativ 98% dintre carbohidrați, 95% dintre lipide și 92% dintre proteine. Prin urmare, în medie, *energia fiziologic utilă* din fiecare gram de substanțe nutritive este:

	Calorii
Carbohidrați	4
Lipide	9
Proteine	4

Cu toate că există o variație interindividuală considerabilă, și chiar o variație intraindividuală de la o zi la alta, în cazul americanilor obișnuiți 15% din energia totală produsă provine din proteine, 40% din lipide și 45% din carbohidrați. În majoritatea țărilor non-vestice, cantitatea de energie derivată din carbohidrați depășește cu mult energia provenită din proteine și lipide. Astfel, în unele regiuni ale lumii unde carnea nu este un aliment larg disponibil, energia obținută din lipide și proteine la un loc nu depășește 15-20%.

Tabelul 72-1 prezintă conținutul în substanțe nutritive al anumitor alimente. Se remarcă proporția crescută de lipide și proteine a produselor din carne și proporția crescută de carbohidrați din majoritatea produselor vegetale și cerealiere. În alimente, lipidele există în proporție de 100% ca atare, pe când proteinele și carbohidrații se găsesc în amestec în medii apoase, astfel încât fiecare reprezintă în mod normal sub 25% din greutatea produsului alimentar. Prin urmare, lipidele dintr-o bucățică de unt amestecată cu o porție de cartofi conțin o cantitate de energie similară celei din cartofi.

Necesarul zilnic de proteine este în medie de 30-50 grame. În fiecare zi sunt degradate 20-30 grame de proteine corporale care sunt folosite pentru a produce alți compuși chimici. Așadar, toate celulele trebuie să sintetizeze proteine noi pentru a le înlocui pe cele distruse, iar alimentația trebuie să asigure o cantitate adecvată de proteine pentru acest scop. La individul obișnuit, depozitele de proteine pot fi menținute în limite normale printr-un *aport zilnic de peste 30-50 grame.*

Unele proteine conțin anumiți aminoacizi esențiali în cantități inadecvate și de aceea ele nu pot fi folosite pentru înlocuirea proteinelor degradate. Astfel de proteine sunt denumite *proteine parțiale*, iar atunci când sunt prezente în cantități mari în alimentație, necesarul zilnic de proteine este mult mai mare decât în mod normal. În general, proteinele provenite din produse de origine animală sunt mai complete decât proteinele din produsele vegetale și cerealiere. De exemplu, proteina din porumb nu conține aproape deloc triptofan, unul dintre aminoacizii esențiali. În consecință, indivizii pentru care făina de porumb reprezintă principala sursă de proteine dezvoltă uneori un sindrom de deficiență proteică numit *kwashiorkor*, care constă în întârziere a creșterii, letargie, depresie și edem din cauza concentrației scăzute a proteinelor plasmatice.

Carbohidrații și lipidele au efect de „cruțare" a proteinelor. Atunci când alimentația este bogată în carbohidrați și lipide, aproape toată energia organismului provine din aceste două substanțe și o cantitate foarte mică derivă din proteine. Prin urmare, atât carbohidrații cât și lipidele sunt considerate substanțe cu efect de cruțare a proteinelor. Invers, în caz de inaniție, după

Tabelul 72-1 Conținutul în proteine, lipide și carbohidrați al diferitelor produse alimentare

Aliment	%Proteine	%Lipide	%Carbohidrați	Valoare energetică per 100 grame (Calorii)
Mere	0,3	0,4	14,9	64
Sparanghel	2,2	0,2	3,9	26
Slănină, grăsime	6,2	76,0	0,7	712
Slănină, prăjită	25,0	55,0	1,0	599
Carne de vită (medie)	17,5	22,0	1,0	268
Sfeclă, proaspătă	1,6	0,1	9,6	46
Pâine, albă	9,0	3,6	49,8	268
Unt	0,6	81,0	0,4	733
Varză	1,4	0,2	5,3	29
Morcovi	1,2	0,3	9,3	45
Nuci de caju	19,6	47,2	26,4	609
Brânză cheddar, americană	23,9	32,3	1,7	393
Carne de pui, total comestibilă	21,6	2,7	1,0	111
Ciocolată	5,5	52,9	18,0	570
Mălai (din porumb	10,0	4,3	73,4	372
Egrefin	17,2	0,3	0,5	72
Carne de miel, picior (medie)	18,0	17,5	1,0	230
Lapte, proaspăt integral	3,5	3,9	4,9	69
Melasă	0,0	0,0	60,0	240
Făină de ovăz, nepreparată	14,2	7,4	68,2	396
Portocale	0,9	0,2	11,2	50
Arahide	26,9	44,2	23,6	600
Mazăre, proaspătă	6,7	0,4	17,7	101
Carne de porc, șuncă	15,2	31,0	1,0	340
Cartofi	2,0	0,1	19,1	85
Spanac	2,3	0,3	3,2	25
Căpșune	0,8	0,6	8,1	41
Roșii	1,0	0,3	4,0	23
Carne de ton, conservă	24,2	10,8	0,5	194
Nuci englezești	15.0	64,4	15,6	702

epuizarea carbohidraților și lipidelor, depozitele de proteine ale organismului sunt rapid consumate pentru producerea de energie, uneori cu o rată de câteva sute de grame pe zi spre deosebire de rata zilnică normală de 30-50 grame.

Metode pentru determinarea utilizării metabolice a carbohidraților, lipidelor și proteinelor

„Coeficientul respirator", raportul dintre dioxidul de carbon produs și oxigenul utilizat, poate fi utilizat pentru estimarea ratei de utilizare a lipidelor și a carbohidraților. Când metabolizarea carbohidraților are loc în prezența oxigenului, se formează o moleculă de dioxid de carbon pentru fiecare moleculă de oxigen consumată. Acest raport dintre dioxidul de carbon degajat și oxigenul consumat este numit *coeficient respirator*. Deci, coeficientul respirator pentru carbohidrați are valoarea 1,0.

În urma oxidării lipidelor în celulele organismului, se formează în medie 70 de molecule de dioxid de carbon pentru fiecare 100 molecule de oxigen consumate. Așadar, coeficientul respirator în cazul metabolizării lipidelor este în medie de 0,70. În urma oxidării proteinelor la nivel celular, coeficientul respirator mediu este de 0,80. Motivul pentru care coeficienții respiratorii pentru oxidarea lipidelor și proteinelor au o valoare mai scăzută decât în

cazul oxidării carbohidraților este acela că o parte din oxigenul necesar metabolizării acestor substanțe nutritive se combină cu excesul de atomi de hidrogen din moleculele lor, astfel încât se formează mai puțin dioxid de carbon în raport cu oxigenul consumat.

În continuare se va descrie modalitatea prin care coeficientul respirator poate fi folosit pentru a determina rata relativă de utilizare a diferitelor substanțe nutritive în organism. În prim rând, așa cum este precizat în Capitolul 40, raportul dintre dioxidul de carbon expirat din plămâni și oxigenul inspirat în același interval de timp se numește *fracția schimbului respirator.* Într-un interval de timp de o oră sau mai mult, valoarea fracției schimbului respirator este egală cu valoarea coeficientului respirator mediu al reacțiilor metabolice din organism. Dacă valoarea coeficientului respirator este 1,0 organismul metabolizează aproape exclusiv carbohidrați, deoarece coeficienții respiratori pentru metabolismul lipidic și proteic sunt mult sub valoarea 1,0. De asemenea, când coeficientul respirator este de aproximativ 0,7 organismul metabolizează preponderent lipide și aproape deloc carbohidrați și proteine. În cele din urmă, dacă se ignoră metabolizarea proteică în mod normal redusă cantitativ, valorile coeficienților respiratori cuprinse între 0,70 și 1,0 descriu rapoartele aproximative între metabolizarea carbohidraților și metabolizarea lipidelor. Mai exact, inițial se poate determina utilizarea proteică prin măsurarea excreției azotate, așa cum se arată în secțiunea următoare. Apoi, folosind ecuația matematică adecvată, se poate calcula rata de utilizare a fiecăreia dintre cele trei substanțe nutritive.

Unele dintre cele mai importante date furnizate de studierea coeficienților respiratori sunt următoarele:

1. Imediat după o masă mixtă care conține carbohidrați, dar și proteine și lipide, cea mai mare parte a substanțelor metabolizate este reprezentată de carbohidrați, astfel încât valoarea coeficientului respirator se apropie de 1,0.
2. După 8-10 ore de la masă, organismul a folosit deja cea mai mare parte a carbohidraților disponibili, iar valoarea coeficientului respirator se apropie de valoarea pentru metabolismul lipidelor, adică aproximativ 0,70.
3. În diabetul zaharat netratat, carbohidrații sunt utilizați de către celulele organismului în cantități reduse indiferent de situație, deoarece pentru utilizarea acestora este necesară prezența insulinei. Prin urmare, în cazul unui diabet zaharat sever, coeficientul respirator rămâne cel mai adesea la valoarea metabolismului lipidic, adică 0,70.

Excreția azotată poate fi folosită pentru a determina rata metabolismului proteic. O proteină obișnuită conține azot în proporție de aproximativ 16%. În cursul metabolizării proteinelor, aproximativ 90% din acest azot este excretat în urină sub formă de uree, acid uric, creatinină și alți produși azotați. Restul de 10% este excretat prin materiile fecale. Așadar, rata metabolizării proteice în organism poate fi estimată prin măsurarea cantității de azot din urină, la care se adaugă cele 10 procente de azot excretat prin materiile fecale. Rezultatul obținut se înmulțește cu 6,25 (adică 100/16) pentru a estima cantitatea totală de proteine metabolizate exprimată în grame pe zi. Astfel, excreția urinară a 8 grame de azot pe zi corespunde unei cantități de 55 grame de proteine metabolizate. Atunci când aportul proteic zilnic este inferior consumului zilnic de proteine, există o *balanță azotată negativă*, ceea ce înseamnă că depozitele proteice ale organismului scad de la o zi la alta.

REGLAREA APORTULUI ALIMENTAR ȘI A DEPOZITĂRII ENERGIEI

Pentru menținerea greutății și compoziției mediului intern perioade îndelungate de timp este necesar ca aportul energetic să egaleze consumul de energie. După cum se precizează în Capitolul 73, doar aproximativ 27% din energia conținută în alimentele ingerate ajunge în mod normal la sistemele funcționale ale celulelor, cea mai mare parte fiind transformată în cele din urmă în căldură, generată în cursul metabolismului proteic, activității musculare și activității diferitelor organe și țesuturi. Excesul de energie este stocat în principal sub formă lipidică, iar un aport energetic insuficient conduce la pierderi din masa corporală totală până când consumul de energie devine egal cu aportul energetic sau până survine decesul.

Deși există o variabilitate interindividuală considerabilă în ceea ce privește cantitatea de energie depozitată (i.e., masă adipoasă), menținerea unui stoc energetic adecvat este necesară pentru supraviețuire. Prin urmare, organismul dispune de sisteme fiziologice de control puternice care contribuie la menținerea unui aport energetic adecvat. De exemplu, scăderea depozitelor de energie activează rapid numeroase mecanisme care induc senzația de foame și determină persoana respectivă să caute o sursă de hrană. La atleți și la muncitori, consumul de energie corespunzător nivelului ridicat de activitate musculară poate ajunge la 6000-7000 calorii pe zi, comparativ cu doar 2000 calorii pe zi în cazul persoanelor sedentare. Astfel, un consum energetic mare asociat activității fizice stimulează de obicei o creștere corespunzătoare a aportului caloric.

Care sunt mecanismele fiziologice care detectează modificările balanței energetice și influențează aportul alimentar? Menținerea unor depozite energetice adecvate în organism este atât de importantă, încât există numeroase sisteme de control pe termen scurt și pe termen lung care reglează nu doar aportul alimentar ci și consumul și depozitarea de energie. În următoarele secțiuni se vor descrie câteva dintre aceste sisteme de control și rolul lor în condiții fiziologice, precum și în obezitate și inaniție.

CENTRII NERVOȘI REGLEAZĂ APORTUL ALIMENTAR

Senzația de *foame* se asociază cu nevoia de a ingera alimente și cu alte câteva efecte fiziologice, precum contracțiile ritmice ale stomacului și agitație, care determină persoana în cauză să caute o sursă de hrană. *Apetitul reprezintă dorința de a ingera alimente,* adesea un anumit tip de alimente, și este util în alegerea calității alimentelor care vor fi consumate. Dacă aportul alimentar este corespunzător, apare senzația de *sațietate.* Fiecare dintre aceste senzații este influențată de factori de mediu și culturali, precum și de mecanisme fiziologice de control care implică centri cerebrali specifici, în special de la nivelul hipotalamusului.

Centrii foamei și sațietății sunt localizați la nivelul hipotalamusului. Câțiva centri nervoși de la nivelul hipotalamusului sunt implicați în reglarea aportului alimentar. *Nucleii laterali ai hipotalamusului reprezintă centrul foamei,* iar stimularea acestei zone la animale determină ingestie alimentară

vorace (*hiperfagie*). În schimb, distrugerea hipotalamusului lateral determină anorexie și *inaniție* progresivă, o stare caracterizată prin scădere ponderală marcată, astenie musculară și scăderea ratei metabolice. Centrul foamei din hipotalamusul lateral determină excitație motorie în scopul căutării hranei.

Nucleii ventromediali ai hipotalamusului constituie un centru major al sațietății. Se presupune că acest centru produce senzația de satisfacție nutritivă, inhibând centrul foamei. Stimularea electrică a acestei regiuni poate induce sațietate completă și, chiar în prezența unor alimente foarte apetisante, animalul refuză ingestia lor (*afagie*). Invers, distrugerea nucleilor ventromediali determină ingestie alimentară vorace și continuă până când animalul dezvoltă obezitate extremă, uneori ajungând la o greutate de patru ori mai mare decât cea normală.

Nucleii paraventriculari, dorsomediali și *arcuați* joacă de asemenea un rol deosebit de important în reglarea aportului alimentar. De exemplu, lezarea nucleilor paraventriculari determină adesea ingestie alimentară excesivă, iar lezarea nucleilor dorsomediali deprimă de obicei comportamentul alimentar. După cum se va vedea ulterior, nucleii arcuați ai hipotalamusului reprezintă locul de convergență al numeroșilor hormoni eliberați de la nivelul tractului gastrointestinal și țesutului adipos care sunt implicați în reglarea aportului alimentar și a consumului energetic.

Între neuronii hipotalamici există o comunicare chimică intensă și, împreună, acești centrii coordonează procesele care reglează comportamentul alimentar și senzația de sațietate. Acești nuclei influențează și secreția câtorva hormoni importanți în reglarea balanței energetice și a metabolismului, printre care hormonii secretați de glanda tiroidă și de glandele suprarenale, dar și hormonii secretați de celulele insulare pancreatice.

Hipotalamusul primește (1) impulsuri nervoase de la tractul gastrointestinal care oferă informații senzoriale privind umplerea gastrică; (2) semnale chimice despre substanțele nutritive din sânge (glucoză, aminoacizi, și acizi grași) care indică senzația de sațietate; (3) semnale de la hormonii gastrointestinali; (4) semnale de la hormonii eliberați de țesutul adipos; și (5) semnale de la nivelul cortexului cerebral (vedere, miros și gust) care influențează comportamentul alimentar. Unele dintre aceste aferențe care ajung la hipotalamus sunt prezentate în **Figura 72-1.**

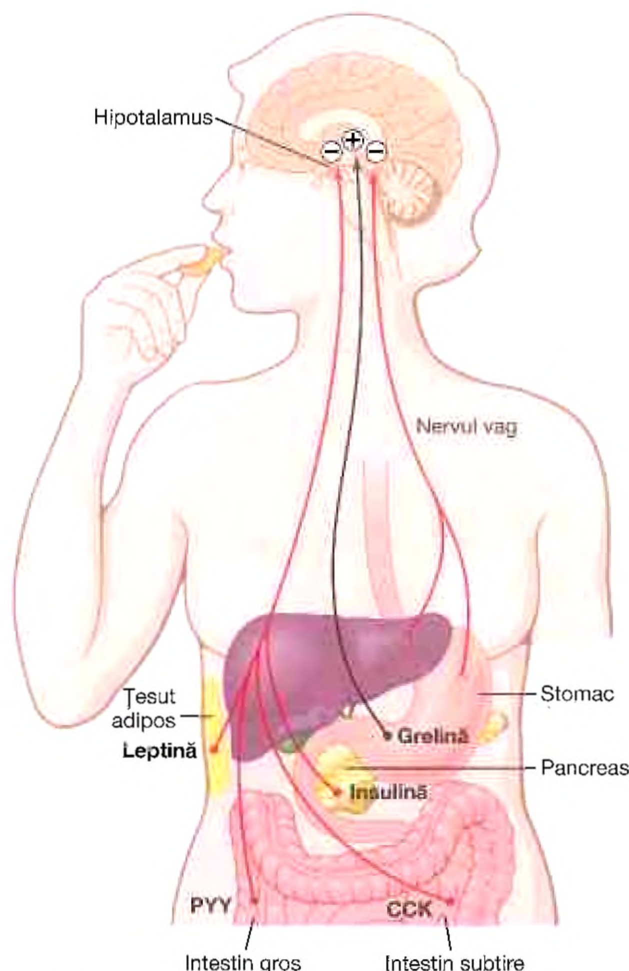


Figura 72-1. Mecanismele de tip feedback pentru controlul aportului alimentar. Receptorii distensiei gastrice activează fibrele aferente senzoriale din nervii vagi și inhibă aportul alimentar. Peptidul YY (PYY), colecistokinina (CCK) și insulina sunt hormoni gastrointestinali care sunt eliberați după ingestia de alimente și inhibă aportul suplimentar. Grelina este eliberată din stomac, în special în perioadele de repaus digestiv, și stimulează apetitul. Leptina este un hormon sintetizat în cantități din ce în ce mai mari de către adipocite pe măsură ce cresc în dimensiuni. Leptina inhibă aportul alimentar.

Centrii hipotalamici ai foamei și sațietății prezintă o densitate crescută de receptori pentru neuromediatori și hormoni care modulează comportamentul alimentar. Câteva dintre numeroasele substanțe care s-au dovedit a influența apetitul și comportamentul alimentar în cadrul studiilor experimentale sunt redate în **Tabelul 72-2** și sunt în general clasificate în (1) substanțe *orexigene* care stimulează ingestia de alimente sau (2) substanțe *anorexigene* care inhibă ingestia alimentară.

Neuronii și neuromediatorii hipotalamici care stimulează sau inhibă ingestia alimentară. La nivelul nucleilor arcuați din hipotalamus există două tipuri distincte de neuroni care joacă roluri deosebit de importante în controlul apetitului și consumului energetic (**Figura 72-2**): (1) *neuronii pro-opiomelanocortinici (POMC)* care sintetizează hormonul α stimulator al melanocitelor (α-MSH), precum și transcriptul reglat de cocaină și amfetamină (CART) și (2) *neuroni care produc substanțele orexigene neuropeptidul Y (NPY) și proteina de tip agouti (AGRP).* Activarea neuronilor POMC determină reducerea aportului alimentar și creșterea consumului energetic, în timp ce activarea neuronilor NPY-AGRP are efecte opuse, creșterea aportului alimentar și scăderea consumului energetic. Între acești neuroni există o comunicare intensă și, după cum se va arăta ulterior, neuronii POMC/CART și AGRP/NPY par a fi ținta principală a acțiunii mai multor hormoni care reglează apetitul, printre care *leptina, insulina, colecistokinina (CCK)* și *grelina.* De fapt, neuronii nucleilor arcuați par a fi locul de convergență a numeroase semnale nervoase și periferice care sunt implicate în reglarea depozitelor de energie.

Neuronii POMC eliberează α-MSH, care ulterior acționează asupra *receptorilor melanocortinici* localizați în special la nivelul neuronilor *nucleilor paraventriculari.* Deși există cel puțin cinci subtipuri de receptori melanocortinici (MCR), *MCR-3* și *MCR-4* sunt deosebit de importanți în reglarea aportului alimentar și a balanței energetice. Activarea acestor receptori determină reducerea aportului alimentar și creșterea consumului energetic.

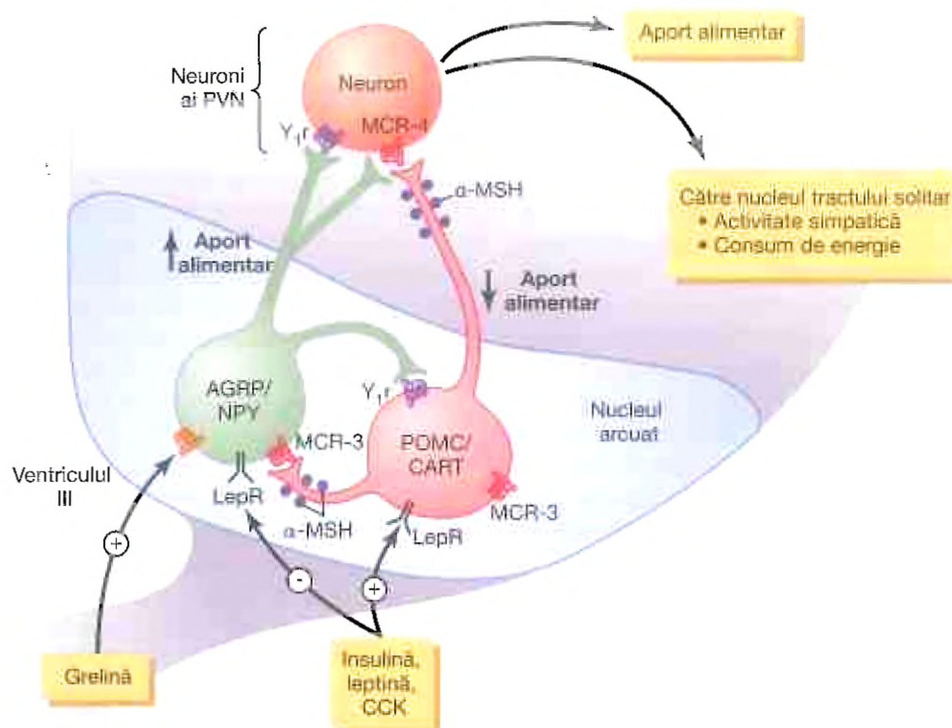


Figura 72-2. Controlul balanței energetice exercitat de două tipuri de neuroni ai nucleilor arcuați: (1) neuronii pro-opiomelanocortinici (POMC) care eliberează hormonul stimulator al melanocitelor (-MSH) și transcriptul reglat de cocaină și amfetamină (CART), scăzând aportul alimentar și crescând consumul energetic și (2) neuronii care produc proteina de tip agouti (AGRP) și neuropeptidul Y (NPY), crescând aportul alimentar și reducând consumul energetic. -MSH-ul eliberat de neuronii POMC stimulează receptorii melanocortinici (MCR-3 și MCR-4) din nucleii paraventriculari (PVN) care activează ulterior căile neuronale către nucleul tractului solitar și cresc activitatea sistemului nervos simpatic și consumul energetic. AGRP este un antagonist al MCR-4. Insulina, leptina și colecistokinina (CCK) sunt hormoni care inhibă neuronii AGRP-NPY și stimulează neuronii POMC-CART adiacenți, scăzând astfel aportul alimentar. Grelina, un hormon secretat de către stomac, activează neuronii AGRP-NPY și stimulează aportul alimentar. LepR, receptorul leptinei; Y_1R, receptorul neuropeptidului Y_1. (*Modificat după Barsh GS, Schwartz MW: Genetic approaches to studying energy balance: perception and integration. Nature Rev Genetics 3:589, 2002.*)

Tabelul 72-2 Neuromediatorii și hormonii care acționează asupra centrilor hipotalamici ai foamei și sațietății

Reduc aportul alimentar (anorexigeni)	Cresc aportul alimentar (orexigeni)
Hormon α stimulator al melanocitelor	Neuropeptid Y
Leptină	Proteină de tip agouti
Serotonină	Hormon de concentrare a melaninei (MCH)
Norepinefrină	Orexine A și B
Hormon de eliberare a corticotropinei	Endorfine
Insulină	Galanină
Colecistokinină	Aminoacizi (glutamat și acid γ-aminobutiric)
Peptid glucagon-like	Cortizol
Transcriptul reglat de cocaină și amfetamină	Grelină
Peptid YY	Endocanabinoizi

Invers, inhibarea MCR-3 și MCR-4 are drept urmare o creștere semnificativă a aportului alimentar și o scădere considerabilă a consumului energetic. Efectul activării MCR-4 de creștere a consumului energetic pare a fi mediat, cel puțin parțial, de activarea căilor neuronale cu traiect de la nucleii paraventriculari către *nucleul tractului solitar (NTS)* și care stimulează activitatea sistemului nervos simpatic. Totuși, neuronii POMC și MCR-4 se găsesc și în neuronii trunchiului cerebral, inclusiv la nivelul NTS, unde se presupune că sunt de asemenea implicați în reglarea aportului alimentar și a consumului energetic.

Sistemul melanocortinic al hipotalamusului joacă un rol foarte important în reglarea depozitelor energetice ale organismului, iar stimularea deficientă a acestei căi se asociază cu obezitate extremă. De fapt, mutațiile MCR-4 reprezintă cea mai frecventă cauză de obezitate monogenică (prin afectarea unei singure gene) la om, unele studii sugerând că mutațiile MCR-4 ar putea fi cauza a până la 5-6% din cazurile de obezitate timpurie severă la copii. Dimpotrivă, activarea în exces a sistemului melanocortinic are ca efect scăderea apetitului. Unele studii sugerează că această activare ar putea fi implicată în apariția anorexiei asociate infecțiilor severe, tumorilor canceroase sau uremiei.

AGRP eliberată din neuronii orexigeni din hipotalamus este un antagonist natural al MCR-3 și MCR-4 și probabil determină

creșterea ingestiei de alimente prin inhibarea efectelor α-MSH de stimulare a receptorilor melanocortinici (a se vedea **Figura 72-2**). Cu toate că rolul AGRP în controlul fiziologic al aportului alimentar este neclar, producerea excesivă de AGRP la șoareci și la om, ca urmare a unor mutații genetice, se asociază cu aport alimentar crescut și obezitate.

NPY este de asemenea eliberat din neuronii orexigeni ai nucleilor arcuați. Atunci când depozitele energetice ale organismului scad, se produce activarea neuronilor orexigeni care eliberează NPY, conducând la stimularea apetitului. În același timp, descărcările neuronilor POMC se reduc, iar astfel activitatea căii melanocortinice scade și apetitul este stimulat suplimentar.

Centrii nervoși implicați în procesul mecanic al ingestiei alimentare. Un alt aspect al alimentației este reprezentat de actul mecanic al ingestiei de alimente. La animalul de laborator, după secționarea creierului, inferior de hipotalamus dar superior de mezencefal, acțiunile mecanice de bază ale procesului de ingestie a alimentelor se păstrează. Sunt menținute funcția salivară, capacitatea de a-și linge buzele, funcția de masticație și de deglutiție. În consecință, *aspectele mecanice ale procesului de ingestie a alimentelor sunt controlate de centrii de la nivelul trunchiului cerebral.* Rolul celorlalți centri în aportul alimentar este de a controla cantitatea aportului alimentar și de a stimula centrii care controlează aspectele mecanice ale ingestiei alimentare.

Centrii nervoși situați superior de hipotalamus joacă de asemenea roluri importante în reglarea ingestiei alimentare, în special în controlul apetitului. Acești centri includ *amigdala* și *cortexul prefrontal,* care sunt strâns legate de funcționarea hipotalamusului. După cum se precizează în secțiunea referitoare la sensibilitatea olfactivă din Capitolul 54, unele porțiuni ale amigdalei reprezintă o parte importantă a sistemului nervos olfactiv. Leziunile distructive ale amigdalei au demonstrat că unele dintre zonele acesteia cresc ingestia alimentară, pe când altele o inhibă. În plus, stimularea anumitor porțiuni ale amigdalei declanșează procesul mecanic al ingestiei de alimente. Un efect important al distrugerii bilaterale a amigdalei este reprezentat de „cecitatea psihică" în alegerea alimentelor. Cu alte cuvinte, la animal (și probabil și la om) se pierde complet sau cel puțin parțial controlul asupra apetitului care determină tipul și calitatea alimentelor ingerate.

FACTORI IMPLICAȚI ÎN REGLAREA CANTITATIVĂ A APORTULUI ALIMENTAR

Reglarea cantitativă a aportului alimentar poate fi împărțită în *reglarea pe termen scurt,* care are în primul rând rolul de a preveni supraalimentarea în cazul fiecărei mese, și *reglarea pe termen lung,* care are în principal rolul de a menține depozitele energetice ale organismului în limite normale.

Reglarea pe termen scurt a aportului alimentar

Atunci când senzația de foame induce nevoia de hrănire vorace și rapidă, ce anume suprimă această nevoie de hrănire după ingestia unei cantități suficiente de alimente? Nu a trecut suficient timp pentru a se produce modificări ale depozitelor energetice ale organismului și sunt necesare mai multe ore pentru absorbția în sânge a unei cantități suficiente de substanțe nutritive care să inhibe ingestia de alimente. Totuși, este important să nu se producă o supraalimentare și să fie ingerată o cantitate de alimente aproximativ egală cu necesitățile nutriționale. În cele ce urmează vor fi descrise câteva tipuri de semnale rapide de tip feedback importante în atingerea acestor scopuri.

Umplerea gastrointestinală inhibă aportul alimentar. Distensia tractului gastrointestinal, în special a stomacului și a duodenului, determină transmiterea unor semnale inhibitorii în special pe calea nervilor vagi pentru a suprima activitatea centrului foamei, reducând astfel dorința de a ingera alimente (a se vedea **Figura 72-1**).

Factorii hormonali gastrointestinali suprimă aportul alimentar. CCK, eliberată în principal ca răspuns la prezența lipidelor și proteinelor în duoden, ajunge în sânge și acționează ca un hormon, modulând mai multe funcții ale tractului gastrointestinal precum contracția vezicii biliare, golirea stomacului, motilitatea intestinală și secreția de acid gastric, după cum a fost discutat în Capitolele 63, 64 și 65. De asemenea, CCK activează receptorii de la nivelul nervilor senzitivi din duoden, trimițând prin nervii vagi până la nivelul creierului informații care contribuie la apariția senzației de sațietate și la întreruperea ingestiei de alimente. Efectul CCK este de scurtă durată, iar administrarea pe termen lung a CCK nu are un efect semnificativ asupra greutății corporale. Prin urmare, CCK are în principal funcția de a preveni supraalimentarea în timpul unei mese, dar nu pare a juca un rol major în ceea ce privește frecvența meselor sau energia totală consumată.

Peptidul YY (PYY) este secretat la nivelul întregului tract gastrointestinal, mai ales la nivelul ileonului și colonului. Aportul alimentar stimulează eliberarea PYY, iar concentrațiile sale plasmatice ating valori maximale la 1-2 ore după masă. Aceste valori maximale ale PYY depind de cantitatea și compoziția alimentelor, niveluri mai crescute de PYY fiind observate după mese bogate în lipide. Deși injectarea PYY la șoareci a determinat scăderea aportului alimentar timp de 12 ore sau mai mult, importanța acestui hormon gastrointestinal în reglarea apetitului la om este încă neclară.

Din motive incomplet elucidate, prezența alimentelor la nivel intestinal stimulează secreția locală de *peptid glucagon-like (GLP),* care la rândul lui determină creșterea producției și secreției pancreatice de *insulină* glucozo-dependentă. Atât GLP cât și insulina tind să reducă apetitul. Astfel, ingestia unei mese stimulează eliberarea câtorva hormoni gastrointestinali care pot induce senzație de sațietate, reducând aportul suplimentar de alimente (a se vedea **Figura 72-1**).

Grelina, un hormon gastrointestinal, crește aportul alimentar. *Grelina* este un hormon eliberat în principal din *celulele oxintice* de la nivelul stomacului, dar și din intestin, însă într-o măsură mult mai mică. Nivelurile sangvine ale grelinei cresc în perioada de repaus digestiv, ating o valoare maximală imediat înaintea mesei și scad rapid după masă, ceea ce sugerează un posibil rol de stimulare a ingestiei alimentare. De asemenea, studiile efectuate pe animale de laborator au arătat că administrarea de

grelină determină creșterea aportului alimentar, ceea ce susține ipoteza că grelina ar putea fi un hormon orexigen. Totuși, rolul ei fiziologic la om este încă incert.

Receptorii din cavitatea bucală cuantifică aportul alimentar. Atunci când un animal cu fistulă esofagiană este alimentat cu hrană în cantități mari, deși alimentele sunt imediat pierdute în exterior prin fistulă, senzația de foame este diminuată după ce o cantitate rezonabilă de alimente a trecut prin cavitatea bucală. Acest efect apare în ciuda faptului că tractul gastrointestinal nu este deloc destins. Astfel, se presupune că diverși „factori orali" legați de alimentație, precum masticația, salivația, deglutiția și sensibilitatea gustativă, „cuantifică" alimentele pe măsură ce acestea străbat cavitatea bucală, iar după o anumită cantitate centrul hipotalamic al foamei este inhibat. Totuși, inhibiția produsă de acest mecanism de cuantificare este considerabil mai puțin intensă și de durată mai scurtă – de obicei durează numai 20-40 de minute – decât inhibiția determinată de distensia tractului gastrointestinal cu alimente.

Reglarea pe termen intermediar și lung a aportului alimentar

Un animal înfometat o perioadă lungă de timp și căruia i se oferă cantități nelimitate de hrană ingeră o cantitate mult mai mare de alimente decât un animal care are o dietă regulată. Invers, un animal care a fost hrănit cu forța timp de câteva săptămâni ingeră o cantitate foarte mică de alimente atunci când este lăsat să se hrănească în conformitate cu propriile nevoi alimentare. Astfel, mecanismul de control al aportului alimentar este guvernat de statusul nutrițional al organismului.

Efectul concentrațiilor sangvine ale glucozei, aminoacizilor și lipidelor asupra senzației de foame și asupra aportului alimentar. Este bine cunoscut faptul că o scădere a concentrației sangvine a glucozei induce senzație de foame, constatare care a condus la așa-numita *teorie glucostatică privind reglarea senzației de foame și a aportului alimentar.* Studii similare au demonstrat același efect și în cazul concentrației sangvine a aminoacizilor și în cazul concentrației sangvine a produșilor de degradare lipidică precum cetoacizii și unii acizi grași, observații care au condus la teoriile *aminostatică* și *lipostatică* privind reglarea aportului alimentar. Cu alte cuvinte, când disponibilitatea oricăreia dintre cele trei substanțe nutritive principale scade, aportul alimentar crește, restabilind în final valorile normale ale concentrațiilor lor sangvine.

Următoarele observații furnizate de studii neurofiziologice privind funcționarea regiunilor cerebrale specifice susțin de asemenea teoriile glucostatică, aminostatică și lipostatică: (1) Creșterea nivelului sangvin al *glucozei* determină *creșterea ratei de stimulare a neuronilor glucoreceptori din centrul sațietății situat în nucleii ventromediali și paraventriculari ai hipotalamusului* și (2) aceeași creștere a nivelului sangvin al glucozei *reduce* simultan stimularea *neuronilor glucosenzitivi* din *centrul foamei situat în hipotalamusul lateral.* În plus, unii aminoacizi și unele substanțe lipidice influențează ratele de stimulare ale acelorași neuroni sau ale altor neuroni asociați lor.

Reglarea temperaturii și aportul alimentar. Atunci când un animal este expus la temperaturi scăzute, el tinde să își mărească aportul alimentar; când este expus la temperaturi ridicate, tinde să își reducă aportul caloric. Acest fenomen apare ca urmare a interacțiunilor de la nivelul hipotalamusului între sistemul de reglare a temperaturii (a se vedea Capitolul 74) și sistemul de reglare a aportului alimentar. Acest lucru este important deoarece un aport alimentar crescut în cazul unui animal aflat în hipotermie (1) crește rata metabolică și (2) furnizează cantități crescute de lipide necesare pentru izolarea termică a organismului, ambele efecte având rolul de a compensa starea de hipotermie.

Semnalele de tip feedback de la nivelul țesutului adipos reglează aportul alimentar. Cea mai mare parte a energiei depozitate în organism se găsește sub formă de lipide, cantitatea prezentând variații considerabile de la un individ la altul. Care sunt mecanismele de reglare a depozitelor energetice și de ce există o variabilitate atât de mare între indivizi?

Studiile efectuate pe subiecți umani și pe animale de laborator sugerează că *leptina,* un hormon peptidic secretat de adipocite, este implicat în transmiterea informațiilor privind depozitele energetice ale organismului către hipotalamus. Atunci când cantitatea de țesut adipos crește (indicând o depozitare excesivă de energie), adipocitele produc cantități mari de leptină care vor fi eliberate în sânge. Leptina este apoi transportată prin sânge până la nivel cerebral, unde traversează bariera hematoencefalică prin difuziune facilitată și se leagă de receptorii leptinici din multe zone ale hipotalamusului, în special la nivelul neuronilor POMC și AGRP/NPY din nucleii arcuați și la nivelul neuronilor din nucleii paraventriculari.

Stimularea receptorilor leptinei din acești nuclei hipotalamici inițiază numeroase efecte care conduc la scăderea depozitelor adipoase, inclusiv (1) scăderea sintezei hipotalamice de agenți stimulatori ai apetitului, precum *NPY* și *AGRP;* (2) *activarea neuronilor POMC,* care determină eliberarea de α-MSH și activarea receptorilor melanocortinici; (3) creșterea sintezei hipotalamice a unor substanțe precum *hormonul eliberator al corticotropinei,* care determină scăderea aportului alimentar; (4) *creșterea activității nervoase simpatice* (prin fibre nervoase de la hipotalamus la centrii vasomotori), ceea ce are drept urmare creșterea ratei metabolice și a consumului energetic; și (5) *scăderea secreției de insulină* din celulele beta ale pancreasului, ceea ce determină scăderea depozitelor energetice. În consecință, leptina reprezintă un mijloc important prin care țesutul adipos semnalizează creierului faptul că depozitele energetice sunt adecvate și că ingestia suplimentară de alimente nu este necesară.

La om sau la șoareci, mutațiile care conduc la incapacitatea celulelor adipoase de a sintetiza leptină sau mutațiile asociate cu defecte ale receptorilor leptinei din hipotalamus au determinat hiperfagie marcată și obezitate morbidă. Totuși, majoritatea persoanelor obeze nu prezintă o deficiență în sinteza leptinei deoarece nivelurile plasmatice ale leptinei cresc proporțional cu creșterea țesutului adipos. Prin urmare, unii fiziologi sunt de părere că obezitatea ar putea fi asociată cu *rezistența la leptină;* altfel spus, receptorii leptinei sau căile de semnalizare post-receptor activate în mod normal de leptină ar putea să prezinte rezistență la activarea

de către leptină în cazul persoanelor obeze, care continuă să ingere alimente în ciuda unor niveluri foarte crescute de leptină.

O altă explicație a incapacității leptinei de a preveni creșterea masei de țesut adipos la persoanele obeze este aceea că există multiple sisteme redundante care reglează comportamentul alimentar, precum și factori sociali și culturali care au fost implicați în menținerea unui aport alimentar excesiv chiar în prezența unor niveluri ridicate de leptină.

Rezumat al reglării pe termen lung a aportului alimentar. Deși cunoștințele actuale în ceea ce privește intervenția diferiților factori de tip feedback în reglarea pe termen lung a aportului alimentar sunt incomplete, se poate afirma următorul lucru: atunci când rezervele energetice ale organismului scad sub valoarea normală, centrii alimentației din hipotalamus și din alte regiuni cerebrale devin foarte activi, rezultatul fiind apariția unei senzații puternice de foame și a impulsului de a căuta hrană. Invers, atunci când depozitele energetice (în special depozitele de lipide) sunt deja abundente, senzația de foame dispare și se instalează o stare de sațietate. Cu toate că sistemele de tip feedback care reglează aportul alimentar și consumul energetic nu sunt complet înțelese, acest domeniu de cercetare a înregistrat progrese rapide în ultimii ani, fiind descoperiți numeroși factori orexigeni și anorexigeni.

Importanța existenței ambelor sisteme de reglare a aportului alimentar, pe termen lung și pe termen scurt

Sistemul de reglare pe termen lung al aportului alimentar, care include toate mecanismele de tip feedback nutritiv-energetic, contribuie la menținerea unor depozite constante de substanțe nutritive în țesuturi, prevenind scăderea sau creșterea lor excesivă. Stimulii sistemului de reglare pe termen scurt au două scopuri. În primul rând, tind să scadă cantitatea de alimente ingerate la o masă, permițând astfel tranzitul acestora prin tractul gastrointestinal într-un ritm constant astfel încât mecanismele de digestie și absorbție să poată funcționa la rate optime în loc să fie periodic suprasolicitate. În al doilea rând, ei împiedică ingestia la o masă a unor cantități de alimente care ar depăși capacitățile sistemelor metabolice de depozitare după absorbția întregii cantități de alimente.

Obezitatea

Obezitatea poate fi definită prin creșterea excesivă a țesutului adipos. O alternativă în aprecierea adipozității corporale este indicele de masă corporală (IMC), calculat după formula:

$$\text{IMC} = \text{Greutate în kg} / \text{Înălțime în m}^2$$

În termeni clinici, un IMC cuprins între 25 și 29,9 kg/m^2 indică o persoană supraponderală, iar un IMC mai mare de 30 kg/m^2 indică prezența obezității. IMC nu reprezintă un marker fidel al adipozității și nu ține cont de faptul că unii indivizi prezintă un IMC crescut pe seama masei musculare mari. O modalitate mai exactă de a defini obezitatea constă în măsurarea procentului de țesut adipos din organism. Obezitatea este definită printr-o adipozitate corporală totală de 25% sau mai mult în cazul bărbaților și 35% sau mai mult în cazul femeilor. Cu toate că procentul de țesut adipos din organism poate fi estimat prin mai multe metode, precum măsurarea grosimii pliului cutanat, determinarea impedanței bioelectrice sau cântărirea subacvatică, acestea sunt rareori utilizate în practica clinică unde pentru determinarea obezității se folosește de obicei IMC.

Impactul obezității asupra riscului de apariție a diferitelor afecțiuni precum ciroză hepatică, hipertensiune arterială, infarct miocardic, accident vascular cerebral și boală renală pare a fi mai puternic asociat cu creșterea adipozității viscerale (abdominale) decât cu creșterea depozitelor adipoase de la nivel subcutanat sau de la nivelul porțiunii inferioare a corpului, de exemplu de la nivelul șoldurilor. Prin urmare, măsurarea circumferinței abdominale este preferată de mulți clinicieni ca indicator al obezității abdominale. În Statele Unite ale Americii, la adulți, o valoare a circumferinței abdominale mai mare de 102 cm la bărbați și 88 cm la femei sau o valoare a raportului talie/șold mai mare de 0,9 la bărbați și 0,85 la femei indică prezența obezității abdominale.

Prevalența obezității la copii și adulții din Statele Unite ale Americii și din alte țări industrializate înregistrează o creștere rapidă, de peste 30% în decursul ultimului deceniu. Aproximativ 65% dintre adulții din Statele Unite ale Americii sunt supraponderali și aproape 33% dintre aceștia sunt obezi.

Obezitatea este rezultatul unui aport caloric mai mare decât consumul de energie

Atunci când în organism ajunge o cantitate de energie (sub formă de alimente) mai mare decât valoarea consumului de energie, se produce creșterea greutății corporale, iar cea mai mare parte a excesului energetic este depozitată sub formă lipidică. Așadar, adipozitatea excesivă (obezitatea) reprezintă urmarea unui aport caloric excesiv față de consumul energetic. Fiecare 9,3 calorii de surplus energetic pătruns în organism se transformă în 1 gram de lipide depozitate.

Lipidele sunt depozitate în principal în adipocitele din țesutul subcutanat și în cavitatea intraperitoneală, dar în cazul persoanelor obeze, cantități semnificative de lipide se pot acumula și în ficat și în alte țesuturi. Procesele metabolice implicate în depozitarea lipidelor sunt prezentate în Capitolul 69.

În trecut se credea că numărul de adipocite poate să crească semnificativ numai în primii ani de viață și în copilărie, și că un aport caloric excesiv la copii conduce la *obezitate hiperplazică*, asociată cu creșterea numărului de adipocite, dar cu o creștere modestă a volumului adipocitelor. În contrast, se credea că la adulți obezitatea se asociază numai cu creșterea în volum a adipocitelor, rezultând *obezitate hipertrofică*. Totuși, studiile au arătat faptul că din preadipocitele de tip fibroblastic se pot diferenția adipocite noi în orice perioadă a vieții și că apariția obezității la adulți este însoțită atât de creșterea numărului, cât și de creșterea în volum a adipocitelor. O persoană cu obezitate extremă poate avea un număr de adipocite de până la patru ori mai mare, fiecare conținând o cantitate de două ori mai mare de lipide, comparativ cu o persoană slabă.

După instalarea obezității și atingerea unei greutăți stabile, aportul caloric egalează din nou consumul energetic. Pentru a se produce o scădere ponderală, aportul caloric trebuie să fie mai mic decât consumul energetic.

Activitatea fizică redusă și reglarea anormală a aportului alimentar sunt cauze ale obezității

Cauzele obezității sunt complexe. Deși genele joacă un rol important în programarea mecanismelor fiziologice care reglează aportul alimentar și metabolismul energetic, stilul de viață și factorii de mediu pot deține rolul dominant în cazul multor persoane obeze. Creșterea rapidă a prevalenței obezității în ultimii 20-30 de ani subliniază importanța stilului de viață și a factorilor de mediu, deoarece modificările genetice necesită timp mai îndelungat pentru a se produce. Totuși, factorii genetici pot conferi multor indivizi susceptibilitate la influențele negative ale factorilor de mediu implicați în creșterea prevalenței obezității din majoritatea țărilor industrializate și în curs de dezvoltare.

Stilul de viață sedentar reprezintă o cauză majoră a obezității. Se cunoaște faptul că activitatea fizică regulată și antrenamentul fizic conduc la creșterea masei musculare și la scăderea masei de țesut adipos, în timp ce activitatea fizică inadecvată se asociază în mod tipic cu scăderea masei musculare și creșterea adipozității corporale. De exemplu, unele studii au demonstrat existența unei asocieri strânse între comportamentul sedentar, precum timp excesiv petrecut în fața unui ecran (e.g., televizor), și obezitate.

O persoană obișnuită consumă aproximativ 25-30% din energia zilnică prin activitate musculară, iar un muncitor poate utiliza până la 60-70% din energie în acest fel. În cazul persoanelor obeze, intensificarea activității fizice determină de regulă creșterea consumului energetic peste aportul caloric, ceea ce are ca rezultat o scădere semnificativă a greutății. Chiar un singur episod de efort fizic susținut poate crește consumul energetic bazal timp de câteva ore după întreruperea activității fizice. Întrucât activitatea musculară este de departe cea mai importantă cale de consum energetic din organism, creșterea activității fizice reprezintă adesea o modalitate eficientă de reducere a depozitelor adipoase.

Comportamentul alimentar anormal constituie o cauză importantă a obezității. Deși există mecanisme fiziologice puternice de reglare a aportului alimentar, au fost de asemenea descriși factori de mediu și psihologici importanți care pot conduce la un comportament alimentar anormal, un aport caloric excesiv și obezitate.

După cum s-a precizat anterior, importanța factorilor de mediu este susținută de creșterea rapidă a prevalenței obezității în majoritatea țărilor industrializate, ceea ce coincide cu abundența de produse alimentare cu densitate calorică crescută (în special alimente bogate în lipide) și cu stilul de viață sedentar.

Factorii psihologici pot contribui la instalarea obezității în anumite cazuri. De exemplu, o creștere importantă în greutate poate să apară în timpul sau după situații stresante, precum decesul unui părinte, o afecțiune severă sau chiar depresie. Ingestia de alimente pare a fi un mijloc de diminuare a stresului.

Supraalimentația în perioada copilăriei poate fi o cauză a obezității. Unul dintre factorii care ar putea contribui la instalarea obezității este ideea extrem de răspândită conform căreia un regim alimentar sănătos presupune servirea a trei mese pe zi, iar fiecare masă trebuie să fie sățioasă. Mulți copii sunt obligați de părinți mult prea insistenți să deprindă acest obicei și vor continua să îl urmeze pe tot parcursul vieții.

Rata formării de adipocite noi este deosebit de rapidă în primii ani de viață, și cu cât rata de depozitare a lipidelor este mai mare, cu atât va crește și numărul celulelor adipoase. La copiii obezi, numărul adipocitelor este adesea de până la trei ori mai mare decât la copiii normoponderali. Prin urmare, a fost sugerat faptul că supraalimentația copiilor – mai ales în primii ani de viață și, în mai mică măsură, mai târziu în copilărie – poate conduce la obezitate care se va menține pe tot parcursul vieții.

Anomaliile neurogene în patogenia obezității. Așa cum s-a precizat anterior, leziunile nucleilor ventromediali ai hipotalamusului pot determina la animale ingestia excesivă de alimente și apariția obezității. Persoanele cu tumori hipofizare care implică hipotalamusul dezvoltă adesea obezitate progresivă, ceea ce demonstrează faptul că lezarea hipotalamusului poate reprezenta o cauză a obezității și la om.

Deși la persoanele obeze nu este aproape niciodată depistată vreo leziune a hipotalamusului, este posibil ca organizarea funcțională a centrilor hipotalamici sau a celorlalți centri nervoși ai alimentației să fie diferită la persoanele obeze față persoanele non-obeze. De asemenea, pot exista anomalii ale neuromediatorilor sau ale receptorilor de la nivelul căilor nervoase ale hipotalamusului care reglează aportul alimentar. În sprijinul acestei teorii stă observația că o persoană obeză care a revenit la o greutate normală prin dietă strictă dezvoltă de obicei o senzație intensă de foame care este demonstrabil mai mare decât în cazul unei persoane normoponderale. Această constatare sugerează că la persoanele obeze „pragul de activare" al sistemului de control al aportului alimentar este fixat la un nivel al depozitării nutritive mult mai înalt decât la persoanele non-obeze.

Studii efectuate la animale de laborator au arătat de asemenea că restricționarea aportului alimentar la animalele obeze conduce la apariția unor modificări importante ale neuromediatorilor din hipotalamus care determină creșterea semnificativă a senzației de foame și se opun scăderii ponderale. Aceste modificări includ creșterea sintezei de neuromediatori orexigeni precum NPY și scăderea sintezei de substanțe anorexigene precum leptina și α-MSH. Studiile efectuate la om au confirmat faptul că scăderea ponderală indusă prin dietă se însoțește de creșterea nivelurilor hormonilor care declanșează senzația de foame (e.g., grelina) și de scăderea nivelurilor hormonilor care diminuează senzația de foame. Aceste modificări hormonale persistă cel puțin 1 an după obținerea scăderii ponderale, explicând poate, în parte, de ce în majoritatea cazurilor menținerea scăderii ponderale pe termen lung prin dietă ca unică intervenție terapeutică este atât de dificilă.

Factorii genetici în patogenia obezității. Obezitatea are în mod cert o componentă ereditară. Totuși, stabilirea rolului exact al geneticii în patogenia obezității este dificilă, deoarece membrii unei familii prezintă în general aceleași obiceiuri alimentare și aceleași deprinderi în ceea ce privește activitatea fizică. Datele actuale sugerează că 20-25% din cazurile de obezitate ar putea fi cauzate de factori genetici.

Genele contribuie la apariția obezității prin producerea de anomalii (1) ale unuia sau mai multor circuite de reglare a centrilor alimentației și (2) ale consumului energetic și ale depozitării de lipide. Trei dintre cauzele monogenice (afectare a unei singure gene) ale obezității sunt (1) *mutațiile MCR-4*, cea mai frecventă formă de obezitate monogenică până în prezent; (2) *deficitul congenital de leptină* cauzat de mutații ale genei leptinei, care sunt foarte rare; și (3) *mutații ale receptorului leptinei*, care sunt de asemenea foarte rare. Toate aceste forme de obezitate monogenică reprezintă un procent foarte scăzut

din toate cazurile de obezitate. Este posibil ca numeroase variații genice să interacționeze cu factorii de mediu, influențând cantitatea și distribuția țesutului adipos.

Tratamentul obezității

Tratamentul obezității are la bază reducerea aportului caloric sub nivelul consumului energetic și menținerea unei balanțe energetice negative până când se obține scăderea ponderală dorită – cu alte cuvinte, aceasta înseamnă fie scăderea aportului caloric, fie creșterea consumului de energie. Ghidurile actuale elaborate de National Institutes of Health (NIH - Institutele Naționale de Sănătate) recomandă reducerea aportului caloric cu 500 kilocalorii pe zi în cazul persoanelor supraponderale și cu obezitate moderată (IMC >25 dar <35 kg/m^2) pentru obținerea unei scăderi ponderale de aproximativ 453,6 grame pe săptămână. În cazul persoanelor cu ICM peste 35 kg/m^2 se recomandă o reducere mai agresivă a aportului caloric de 500-1000 kilocalorii pe zi. În general, dacă un astfel de deficit caloric poate fi atins și menținut, scăderea ponderală va fi de aproximativ 453,6-907 grame pe săptămână sau aproximativ 10% din greutatea inițială după 6 luni. Pentru majoritatea persoanelor care doresc o reducere a greutății, intensificarea activității fizice este de asemenea importantă pentru obținerea unei scăderi ponderale de lungă durată.

Pentru a reduce aportul caloric, majoritatea regimurilor dietetice recomandate pentru scădere ponderală conțin cantități mari de „agenți care măresc volumul", care în general sunt alcătuiți din substanțe celulozice fără rol nutritiv. Acești agenți destind stomacul și astfel ameliorează parțial senzația de foame. În studiile efectuate pe animale, o astfel de strategie determină creșterea aportului alimentar, dar la om poate funcționa deoarece aportul său alimentar este controlat uneori în măsură egală atât de obișnuință cât și de senzația de foame. Așa cum va fi discutat ulterior în legătură cu inaniția, în perioadele de regim alimentar este importantă prevenirea deficiențelor vitaminice.

În tratamentul obezității au fost folosite diferite *medicamente pentru reducerea senzației de foame*. Cele mai utilizate sunt *amfetaminele* (sau derivații amfetaminici) care inhibă direct centrii cerebrali ai alimentației. Unul dintre medicamentele destinate tratamentului obezității este o combinație de două substanțe, *fentermină*, un simpatomimetic care reduce aportul alimentar și crește consumul energetic, și *topiramat*, care a fost utilizat ca anticonvulsivant. Riscul asociat administrării medicamentelor simpatomimetice constă în faptul ele suprastimulează simultan sistemul nervos simpatic și determină creșterea tensiunii arteriale. Un medicament simpatomimetic frecvent folosit în tratarea obezității, *sibutramina*, a fost retras de pe piață în SUA în anul 2010 deoarece studiile clinice au demonstrat creșterea riscului de infarct miocardic și accident vascular cerebral. Un alt medicament aprobat pentru tratarea obezității este *lorcaserina*, care activează receptorii serotoninergici de la nivel cerebral și crește expresia POMC. Totuși, scăderea ponderală nu depășește de regulă 5-10% din greutatea inițială.

Altă clasă de medicamente acționează prin modificarea absorbției lipidelor de la nivel intestinal. De exemplu, *orlistatul, un inhibitor al lipazei, reduce digestia intestinală a lipidelor,* determinând eliminarea prin materiile fecale a unei cantități din lipidele ingerate și diminuând astfel aportul caloric. Totuși, eliminarea lipidelor prin materiile fecale poate cauza efecte secundare neplăcute la nivel gastrointestinal, precum și eliminarea vitaminelor liposolubile prin materiile fecale.

În cazul multor persoane obeze, o scădere ponderală semnificativă poate fi obținută prin creșterea activității fizice. Cu cât intensitatea efortului fizic este mai mare, cu atât va crește consumul zilnic de energie și cu atât mai rapidă va fi scăderea ponderală. Prin urmare, efortul fizic susținut reprezintă adesea o componentă esențială a tratamentului. Ghidurile clinice actuale pentru tratamentul obezității recomandă modificări ale stilului de viață care includ creșterea activității fizice în asociere cu reducerea aportului caloric.

În cazul pacienților cu obezitate morbidă având un IMC peste 40 și în cazul pacienților cu IMC peste 35 și afecțiuni precum hipertensiune arterială sau diabet zaharat tip 2 care cresc riscul apariției altor afecțiuni grave, se pot folosi diferite procedee chirurgicale pentru a reduce masa de țesut adipos sau pentru a reduce cantitatea de alimente ingerate la o masă.

Intervenția de bypass gastric constă în realizarea unei mici pungi la nivelul porțiunii proximale a stomacului care va fi anastomozată la jejun prin intermediul unui segment de intestin subțire de lungime variabilă; punga este separată de restul stomacului cu ajutorul capselor. *Intervenția de banding gastric* implică plasarea unui inel ajustabil în jurul stomacului, aproape de capătul său proximal; prin această procedură se creează de asemenea o mică pungă stomacală care limitează cantitatea de alimente ce poate fi ingerată la o masă. O a treia procedură, tot mai des folosită în prezent, este *gastrectomia longitudinală* prin care se îndepărtează o porțiune mare a stomacului, cu sutura porțiunii rămase cu ajutorul capselor. Aceste proceduri chirurgicale determină în general o scădere ponderală substanțială la pacienții obezi. De multe ori, intervenția de bypass gastric și gastrectomia longitudinală determină într-un interval de timp foarte scurt *remisiunea diabetului zaharat tip 2*, o complicație importantă a obezității, chiar înainte ca scăderea ponderală să se producă. Totuși, aceste proceduri chirurgicale sunt intervenții majore, iar efectele lor pe termen lung asupra stării de sănătate și asupra mortalității sunt încă insuficient cunoscute.

Inaniția, anorexia și cașexia

Inaniția reprezintă opusul obezității și se caracterizează prin scăderea extremă în greutate. Poate fi cauzată de limitarea accesului la hrană sau de stări patologice care se asociază cu scăderea marcată a apetitului, incluzând tulburări psihogene, anomalii hipotalamice și factori eliberați din țesuturile periferice. În multe cazuri, mai ales la persoanele cu afecțiuni grave precum cancer, diminuarea apetitului se poate asocia cu o creștere a consumului energetic, ceea ce are drept urmare o scădere ponderală marcată.

Anorexia poate fi considerată o *reducere a aportului alimentar cauzată în principal de diminuarea apetitului*, spre deosebire de definiția ad litteram a „lipsei alimentației". Această definiție subliniază rolul important al mecanismelor nervoase centrale în fiziopatologia anorexiei din afecțiuni precum cancerul, când există și alte probleme obișnuite, precum durerea și senzația de greață, care pot determina scăderea aportului alimentar. *Anorexia nervoasă* este o stare psihică anormală caracterizată prin pierderea completă a poftei de mâncare și chiar aversiune față de alimente; rezultatul este instalarea inaniției severe.

Cașexia este o tulburare metabolică asociată cu creșterea consumului energetic, conducând la o scădere ponderală mai

mare decât cea produsă prin simpla reducere a aportului alimentar. Anorexia și cașexia apar adesea concomitent în multe forme de cancer sau în sindromul consumptiv („wasting") observat la pacienții cu sindrom al imunodeficienței dobândite (SIDA) și cu afecțiuni inflamatorii cronice. Aproape toate formele de cancer induc atât anorexie, cât și cașexie, iar peste jumătate din persoanele cu tumori maligne dezvoltă sindrom anorexic-cașectic în evoluția bolii.

Se presupune că în apariția anorexiei și cașexiei neoplazice sunt implicați și factori nervoși centrali și periferici. S-a demonstrat că unele citokine inflamatorii, printre care *factorul α de necroză tumorală, interleukina-6, interleukina-1β* și un *factor inductor al proteolizei*, pot induce anorexie și cașexie. Se pare că majoritatea acestor citokine inflamatorii produc anorexie prin activarea *sistemului melanocortinic* al hipotalamusului. Mecanismele exacte prin care citokinele și produșii tumorali interacționează cu sistemul melanocortinic determinând scăderea aportului alimentar sunt încă incerte, dar blocarea receptorilor melanocortinici ai hipotalamusului pare a împiedica aproape complet apariția efectelor lor anorexice și cașectice la animalele de laborator. Totuși, sunt necesare studii suplimentare pentru o înțelegere mai bună a mecanismelor fiziopatologice ale anorexiei și cașexiei neoplazice și pentru dezvoltarea unor agenți terapeutici care să îmbunătățească statusul nutrițional și supraviețuirea acestor pacienți.

Înfometarea

Depleția rezervelor nutritive ale țesuturilor organismului în timpul înfometării. Deși țesuturile preferă utilizarea carbohidraților pentru producerea de energie în defavoarea lipidelor și proteinelor, cantitatea de carbohidrați depozitată în mod normal în organism este de numai câteva sute de grame (în special sub formă de glicogen hepatic și muscular) și poate asigura energia necesară funcțiilor organismului timp de aproximativ 12 ore. Prin urmare, cu excepția primelor ore de înfometare, efectele majore constau în depleția progresivă a rezervelor tisulare de lipide și proteine. Deoarece lipidele reprezintă principala sursă de energie (în cazul unui individ normal, cantitatea de energie stocată sub formă de lipide este de 100 de ori mai mare decât cantitatea de energie stocată sub formă de carbohidrați), rata depleției lipidelor continuă nestingherită, după cum se arată în **Figura 72-3**, până când sunt epuizate aproape toate depozitele lipidice ale organismului.

Depleția proteinelor are trei faze: o fază inițială de depleție rapidă, urmată de încetinirea marcată a depleției și în final o fază de depleție rapidă cu puțin timp înainte de deces. Depleția rapidă inițială reprezintă consecința utilizării proteinelor rapid mobilizabile pentru metabolizare sau pentru conversie în glucoză, care va fi apoi metabolizată în principal la nivel cerebral. După depleția depozitelor de proteine rapid mobilizabile în faza inițială a înfometării, depozitele proteice rămase nu pot fi mobilizate la fel de rapid. În această etapă, rata gluconeogenezei scade la o treime până la o cincime din valoarea ratei anterioare, iar rata depleției proteice se reduce marcat. Ulterior, scăderea disponibilității glucozei inițiază o serie de evenimente care conduc la utilizarea excesivă a lipidelor și conversia unora dintre produșii de degradare lipidică în corpi cetonici, cu instalarea consecutivă a *cetozei*, discutată în Capitolul 69. Corpii cetonici, asemănător glucozei, pot traversa bariera hematoencefalică și pot fi utilizați de către celulele cerebrale în scop energetic. Prin urmare, în această fază, aproximativ două treimi din energia necesară la nivel cerebral provine din corpii cetonici, în special din β-hidroxibutirat. Această succesiune de evenimente are ca efect conservarea cel puțin parțială a depozitelor proteice ale organismului.

În cele din urmă, depozitele lipidice vor fi aproape în întregime epuizate, iar proteinele devin singura sursă de energie. În această fază, se produce din nou o depleție rapidă a depozitelor proteice. Deoarece proteinele joacă de asemenea un rol foarte important în susținerea funcțiilor celulare, decesul survine de regulă după reducerea la jumătate a cantității normale de proteine din organism.

Deficitele vitaminice în condiții de înfometare. Unele dintre rezervele vitaminice, în special ale vitaminelor hidrosolubile – vitaminele de grup B și vitamina C – sunt rapid epuizate în condiții de înfometare. În consecință, după o săptămână sau mai mult de înfometare, încep să apară deficite vitaminice ușoare, iar după câteva săptămâni se pot instala deficite vitaminice severe. Aceste deficite contribuie la starea de astenie care conduce la deces.

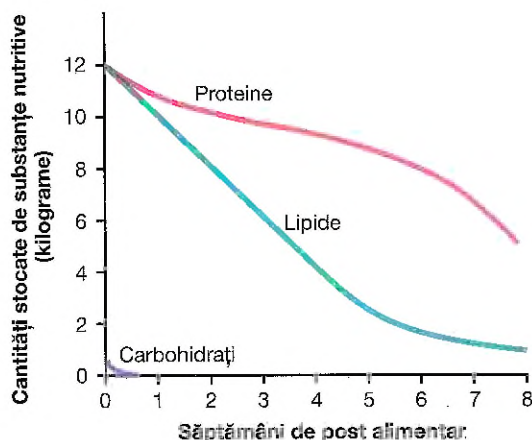


Figura 72-3. Efectul înfometării asupra depozitelor nutritive ale organismului.

Tabelul 72-3 Necesarul zilnic de vitamine

Vitamină	Cantitate
A	5000 UI
Tiamină	1,5 mg
Riboflavină	1,8 mg
Niacină	20 mg
Acid ascorbic	45 mg
D	400 UI
E	15 UI
K	70 µg
Acid folic	0,4 mg
B_{12}	3 µg
Piridoxină	2 mg
Acid pantotenic	necunoscută

Vitaminele

Necesarul zilnic de vitamine. Vitaminele sunt compuși organici care participă în cantități mici la desfășurarea normală a proceselor metabolice și nu pot fi sintetizate în celulele organismului. Absența vitaminelor din alimentație conduce la deficiențe metabolice importante. În **Tabelul 72-3** sunt enumerate cantitățile celor mai importante vitamine necesare zilnic unei persoane obișnuite. Necesarul de vitamine variază considerabil în funcție de factori precum dimensiunea corpului, ritmul de creștere, activitatea fizică, intensitatea activității fizice și sarcină.

Depozitarea vitaminelor în organism. Vitaminele sunt depozitate în cantități mici în toate celulele. Unele vitamine sunt depozitate în mare măsură la nivelul ficatului. De exemplu, cantitatea de vitamină A depozitată în ficat poate asigura necesarul de vitamină A al organismului timp de 5-10 luni în absența oricărui aport de vitamină A. Cantitatea de vitamină D stocată la nivel hepatic asigură de regulă necesarul organismului timp de 2-4 luni în lipsa oricărui aport suplimentar de vitamină D.

Depozitarea majorității vitaminelor hidrosolubile, în special a vitaminei C și a celor mai multe dintre vitaminele grupului B, este relativ modestă. Absența vitaminei C din dietă determină apariția simptomatologiei în decurs de câteva săptămâni și poate conduce la deces prin *scorbut* în 20-30 de săptămâni. Atunci când dieta este deficitară în vitamine de grup B, simptomele deficitelor pot uneori să apară în decurs de câteva zile (cu excepția vitaminei B_{12}, care poate rezista sub formă legată la nivelul ficatului timp de un an sau mai mult).

Vitamina A

Vitamina A se găsește în țesuturile animale sub formă de *retinol*. Această vitamină este absentă în alimentele de origine vegetală, însă *provitaminele* necesare formării vitaminei A se găsesc din abundență în multe produse alimentare de origine vegetală. Aceste provitamine sunt *pigmenții carotenoizi* galbeni și roșii, care, deoarece prezintă o structură chimică similară cu cea a vitaminei A, pot fi transformați în vitamină A la nivel hepatic.

Deficitul de vitamină A determină „cecitate nocturnă" și creștere anormală a celulelor epiteliale. Una dintre funcțiile principale ale vitaminei A constă în participarea acesteia la formarea pigmenților retinieni la nivel ocular, funcție discutată în Capitolul 51. Vitamina A este necesară pentru sinteza pigmenților vizuali și, prin urmare, pentru a preveni cecitatea nocturnă.

De asemenea, vitamina A este necesară în procesul de creștere al majorității celulelor din organism și mai ales pentru creșterea și proliferarea normală a diferitelor tipuri de celule epiteliale. În absența vitaminei A, structurile epiteliale ale organismului prezintă o tendință de stratificare și cheratinizare. Deficitul de vitamină A se manifestă prin (1) tegumente scuamoase și uneori acneice; (2) hipotrofie staturo-ponderală la animalele tinere, inclusiv oprirea creșterii scheletului; (3) blocarea funcției de reproducere, asociată mai ales cu atrofia epiteliului germinativ al testiculelor și uneori cu întreruperea ciclului sexual la femeie; și (4) cheratinizarea corneei, care are drept rezultat opacifierea corneană și cecitate.

În deficitul de vitamină A, structurile epiteliale lezate se infectează adesea (e.g., conjunctivele oculare, epiteliul tractului urinar și căile respiratorii). Vitamina A a fost numită vitamină „anti-infecțioasă".

Tiamina (vitamina B_1)

Tiamina participă la desfășurarea proceselor metabolice ale organismului în principal sub formă de *tiamin pirofosfat*; acest compus chimic acționează ca o *cocarboxilază*, intervenind în special în conjuncție cu o decarboxilază proteică în decarboxilarea acidului piruvic și a altor α-cetoacizi, după cum se precizează în Capitolul 68.

Deficitul de tiamină (*beri-beri*) determină scăderea utilizării acidului piruvic și a altor aminoacizi de către țesuturi și creșterea utilizării lipidelor. Prin urmare, tiamina este necesară în mod specific în etapele finale ale metabolizării carbohidraților și multor aminoacizi. Scăderea utilizării acestor substanțe nutritive stă la baza numeroaselor tulburări asociate cu deficitul de tiamină.

Deficitul de tiamină determină leziuni la nivelul sistemului nervos central și periferic. În mod normal, sistemul nervos central depinde aproape în totalitate de metabolismul carbohidraților pentru obținerea de energie. În deficitul de tiamină, utilizarea glucozei la nivelul țesuturilor nervoase poate scădea cu 50-60%, iar în locul glucozei vor fi utilizați corpii cetonici proveniți din metabolismul lipidic. De asemenea, celulele nervoase ale sistemului nervos central prezintă adesea cromatoliză și balonare, modificări caracteristice celulelor nervoase cu nutriție deficitară. Aceste modificări pot întrerupe comunicarea în numeroase porțiuni ale sistemului nervos central.

Deficitul de tiamină poate determina *degenerarea tecilor de mielină* ale fibrelor nervoase atât la nivelul nervilor periferici, cât și la nivelul sistemului nervos central. Leziunile produc frecvent iritabilitatea nervilor periferici, cu apariția „polinevritei", caracterizată prin durere iradiată de-a lungul traiectului unuia sau mai multor nervi periferici. De asemenea, leziunile degenerative ale tracturilor nervoase medulare pot fi atât de extinse încât pot produce *paralizie*; chiar și în absența paraliziei, mușchii se atrofiază, cu instalarea hipotoniei severe.

Deficitul de tiamină determină astenie cardiacă și vasodilatație periferică. O persoană cu deficit sever de tiamină dezvoltă în cele din urmă *insuficiență cardiacă* din cauza scăderii funcției contractile a miocardului. Mai mult, întoarcerea venoasă a sângelui la inimă poate crește la valori de două ori mai mari decât cele normale, deoarece deficitul de tiamină determină *vasodilatație periferică* la nivelul întregului sistem circulator, probabil ca urmare a scăderii cantității de energie necesare metabolismului tisular, fapt ce determină dilatație vasculară locală. Efectele cardiace ale deficitului de tiamină sunt parțial urmarea creșterii fluxului sangvin către inimă și parțial urmarea scăderii funcției contractile a miocardului. La unele persoane cu deficit de tiamină pot să apară de asemenea *edeme periferice* și *ascită*, în principal din cauza insuficienței cardiace.

Deficitul de tiamină determină disfuncții la nivelul tractului gastrointestinal. Printre simptomele gastrointestinale ale deficitului de tiamină se numără indigestia, constipația severă, anorexia, atonia gastrică și hipoclorhidria. Toate acestea sunt probabil consecința faptului că musculatura netedă digestivă și

glandele tractului gastrointestinal nu primesc o cantitate suficientă de energie din metabolismul carbohidraților.

Tabloul clinic global al deficitului de tiamină - care include polinevrita, simptomatologia cardiovasculară și disfuncțiile gastrointestinale - este cunoscut sub denumirea de boală *beri-beri*, mai ales atunci când predomină simptomele cardiovasculare.

Niacina

Niacina, denumită și *acid nicotinic*, are în organism funcție de coenzimă sub formă de nicotinamid adenin dinucleotid (NAD) și NAD fosfat. Aceste coenzime sunt acceptori de hidrogen, primind atomi de hidrogen pe măsură ce aceștia sunt îndepărtați de pe substraturile nutritive sub acțiunea multor tipuri de dehidrogenaze. Modul tipic de funcționare al acestor două coenzime este prezentat în Capitolul 68. În cazul unui deficit de niacină, rata normală a dehidrogenării nu poate fi menținută; prin urmare, producerea de energie prin oxidarea substanțelor nutritive, necesară elementelor funcționale ale celulelor, nu se poate desfășura la ratele normale.

În stadiile inițiale ale deficitului de tiamină pot să apară modificări fiziologice simple precum astenie musculară sau scăderea secreției glandulare, dar în cazul unui deficit sever survine chiar moartea tisulară. Leziunile patologice se dezvoltă în multe zone ale sistemului nervos central, iar acestea pot conduce la demență ireversibilă sau multe tipuri de psihoze. În plus, la nivel tegumentar apare o descuamare cu fisuri și pigmentare a zonelor expuse iritațiilor mecanice sau radiației solare; astfel, la persoanele cu deficit de niacină, țesutul cutanat își pierde capacitatea de a repara leziunile iritative.

Deficitul de niacină produce iritația și inflamația intensă a mucoasei cavității orale și a mucoasei tractului gastrointestinal, ceea ce are ca rezultat apariția a numeroase disfuncții digestive care, în cazuri severe, pot ajunge la hemoragie gastrointestinală generalizată. Aceasta ar putea fi consecința deprimării generalizate a metabolismului la nivelul epiteliului gastrointestinal și a perturbării proceselor de reparare a leziunilor epiteliale.

Entitatea clinică denumită *pelagră* și boala canină denumită *melanoglosie* sunt cauzate în principal de deficitul de niacină. Pelagra este mult exacerbată la persoanele a căror principală sursă de hrană este porumbul, deoarece acesta nu conține aminoacidul triptofan, care, în cantități limitate, poate fi transformat în niacină de către organism.

Riboflavina (Vitamina B_2)

În mod normal, riboflavina se combină la nivel tisular cu acidul fosforic, rezultând două coenzime, *flavin mononucleotid (FMN)* și *flavin adenin dinucleotid (FAD)*. Aceste coenzime funcționează ca transportori de hidrogen în mai multe sisteme oxidative importante de la nivelul mitocondriilor. NAD, cuplat cu dehidrogenaze specifice, acceptă de obicei hidrogenul îndepărtat de pe diverse substraturi nutritive și apoi îl cedează către FMN sau FAD; în cele din urmă, hidrogenul este eliberat sub formă de ion în matricea mitocondrială și este oxidat în prezența oxigenului (proces descris în Capitolul 68).

La animalele de laborator, deficitul de riboflavină provoacă dermatită severă, vărsături, diaree, spasticitate musculară care în final conduce la astenie musculară, comă, scăderea temperaturii corporale, iar în final moartea. Prin urmare, deficitul sever de riboflavină poate produce aproape aceleași efecte ca și deficitul de niacină secundar unui aport insuficient; probabil, deficiențele care se produc în aceste cazuri sunt determinate de deprimarea generalizată a proceselor oxidative celulare.

La om nu a fost raportat niciun caz de deficit de riboflavină suficient de sever încât să se producă disfuncțiile marcate observate în cazul animalelor de laborator, însă deficitul ușor de riboflavină este probabil frecvent. Un astfel de deficit provoacă tulburări digestive, senzații de arsură la nivelul tegumentelor și ochilor, fisuri la nivelul comisurilor bucale, cefalee, depresie, afectarea memoriei și așa mai departe.

Cu toate că manifestările deficitului de riboflavină sunt de regulă relativ ușoare, acest deficit se asociază adesea cu deficitul de tiamină, niacină sau cu ambele. Multe sindroame carențiale, printre care *pelagra*, *boala beri-beri*, *sprue* și *kwashiorkor*, sunt probabil consecința deficitelor combinate ale mai multor vitamine, precum și a altor aspecte ale malnutriției.

Vitamina B_{12}

Câțiva compuși ai *cobalaminei* care au în comun o grupare prostetică îndeplinesc funcția de vitamină B_{12}. Această grupare prostetică are în componență cobalt, care prezintă legături chimice similare legăturilor fierului din molecula de hemoglobină. Probabil că atomul de cobalt se comportă aproape în același fel ca atomul de fier, care se combină reversibil cu alte substanțe.

Deficitul de vitamină B_{12} produce anemie pernicioasă. Vitamina B_{12} îndeplinește mai multe funcții metabolice, acționând ca o coenzimă acceptoare de hidrogen. Cea mai importantă funcție este de a acționa ca o coenzimă pentru reducerea ribonucleotidelor în dezoxiribonucleotide, etapă necesară în replicarea genică. Acest fapt poate explica funcțiile majore ale vitaminei B_{12}: (1) promovarea creșterii și (2) promovarea producerii și maturării eritrocitelor. Acest din urmă rol este descris în detaliu în Capitolul 33 în asociere cu anemia pernicioasă, un tip de anemie cauzat de eșecul maturării eritrocitelor secundar deficitului de vitamină B_{12}.

Deficitul de vitamină B_{12} determină demielinizarea fibrelor nervoase mari ale măduvei spinării. La persoanele cu deficit de vitamină B_{12} demielinizarea fibrelor nervoase mari se produce în special la nivelul cordoanelor posterioare și ocazional la nivelul cordoanelor laterale ale măduvei spinării. Prin urmare, indivizii cu anemie pernicioasă prezintă frecvent pierderea sensibilității periferice și, în cazuri severe, chiar paralizie.

Cea mai frecventă cauză a deficitului de vitamină B_{12} nu este absența acestei vitamine din alimentație, ci sinteza insuficientă de *factor intrinsec*, care este în mod normal secretat de celulele parietale ale glandelor gastrice și care joacă un rol esențial în absorbția vitaminei B_{12} prin mucoasa ileonului. Acest subiect este discutat în Capitolele 33 și 67.

Acidul folic (acidul pteroilglutamic)

Câțiva acizi pteroilglutamici au „efect de acid folic". Acidul folic acționează ca un transportor de grupări hidroximetil și formil. *Probabil cel mai important rol al acidului folic în organism este participarea la sinteza purinelor și tiaminei, care sunt necesare formării ADN-ului.* Prin urmare, acidul folic, asemenea vitaminei B_{12}, este necesar în replicarea genelor celulare. Aceasta poate explica una dintre cele mai importante funcții ale acidului folic – promovarea creșterii. Într-adevăr, în cazul absenței lui

din alimentație, animalul de laborator prezintă o creștere deficitară.

Acidul folic este un promotor mult mai puternic al creșterii decât vitamina B_{12} și, la fel ca aceasta din urmă, joacă un rol important în maturarea eritrocitelor, după cum se specifică în Capitolul 33. Totuși, vitamina B_{12} și acidul folic au funcții specifice și diferite în promovarea creșterii și maturării eritrocitelor. Unul dintre cele mai însemnate efecte ale deficitului de acid folic este instalarea *anemiei macrocitare*, aproape identică în manifestări cu anemia pernicioasă. Ea poate fi adesea tratată eficient prin administrare de acid folic în monoterapie.

Piridoxina (Vitamina B_6)

Piridoxina se găsește în celule sub formă de *piridoxal fosfat* și are rol de coenzimă în multe reacții chimice ale metabolismului aminoacizilor și proteinelor. *Rolul său cel mai important este activitatea de coenzimă în procesul de transaminare din cadrul sintezei aminoacizilor.* Prin urmare, piridoxina joacă numeroase roluri cheie în metabolism, în special în metabolismul proteic. De asemenea, se presupune că această vitamină intervine în transportul unor aminoacizi prin membranele celulare.

La animalele de laborator, absența piridoxinei din alimentație poate provoca dermatită, scăderea ritmului de creștere, apariția steatozei hepatice, anemie și semne de deteriorare mentală. Rareori, la copii, deficitul de piridoxină a produs crize convulsive, dermatită și tulburări gastrointestinale, precum senzație de greață și vărsături.

Acidul pantotenic

În organism, acidul pantotenic se găsește în principal încorporat în *coenzima A (CoA)*, care îndeplinește numeroase roluri metabolice la nivel celular. Două dintre aceste roluri, discutate pe larg în Capitolele 68 și 69, sunt: (1) conversia acidului piruvic decarboxilat în acetil-CoA înainte ca acesta să pătrundă în ciclul acidului citric și (2) degradarea moleculelor de acizi grași în numeroase molecule de acetil-CoA. *În consecință, deficitul de acid pantotenic poate conduce la deprimarea metabolismului carbohidraților și lipidelor.*

Deficitul de acid pantotenic produce la animalele de laborator întârzieri în creștere, blocarea reproducerii, încărunțire, dermatită, steatoză hepatică, necroză hemoragică a glandelor corticosuprarenale. La om nu a fost demonstrat niciun sindrom specific al deficitului de acid pantotenic, probabil deoarece această vitamină este larg răspândită în aproape toate alimentele și deoarece mici cantități de vitamină pot fi sintetizate în organism. Aceasta nu înseamnă că acidul pantotenic nu este un compus important în procesele metabolice ale organismului; este probabil la fel de necesar ca orice altă vitamină.

Acidul ascorbic (Vitamina C)

Deficitul de acid ascorbic afectează fibrele de colagen din organism. Acidul ascorbic este esențial pentru activarea enzimei *propil hidroxilază*, care asigură desfășurarea etapei de hidroxilare în cadrul sintezei hidroxiprolinei, o parte integrantă a colagenului. În lipsa acidului ascorbic, fibrele de colagen sintetizate în practic toate țesuturile organismului sunt incomplete și au o rezistență scăzută. Prin urmare, această vitamină joacă un rol esențial în dezvoltarea și rezistența fibrelor din țesutul subcutanat, cartilaje, oase și dinți.

Deficitul de acid ascorbic provoacă scorbut. Deficitul de acid ascorbic timp de 20-30 de săptămâni, care în trecut apărea frecvent în cursul călătoriilor lungi cu vaporul, duce la apariția *scorbutului*. Una dintre cele mai importante consecințe ale scorbutului este *întârzierea vindecării plăgilor*. Acest efect este urmarea incapacității celulelor de a depozita fibrile de colagen și substanțe din componența cementului intracelular. Prin urmare, vindecarea unei plăgi poate dura câteva luni în loc de câteva zile, așa cum ar fi normal.

Absența acidului ascorbic determină și *oprirea creșterii osoase*. Celulele epifizelor în creștere continuă să prolifereze, dar între celule nu se depune colagen, iar oasele se fracturează cu ușurință la nivelul liniilor de creștere din cauza osificării insuficiente. De asemenea, în cazul fracturării unui os deja osificat la o persoană cu deficit de acid ascorbic, osteoblaștii nu pot sintetiza o nouă matrice osoasă. Prin urmare, osul fracturat nu se vindecă.

Pereții vaselor de sânge devin extrem de fragili la persoanele cu scorbut deoarece (1) celulele endoteliale nu pot fi cimentate între ele în mod corespunzător și (2) sinteza fibrilelor de colagen prezente în mod normal în pereții vaselor de sânge este deficitară. Capilarele sunt în mod special predispuse la rupere și, prin urmare, apar numeroase hemoragii peteșiale mici în tot corpul. Hemoragiile subcutanate provoacă pete purpurice, uneori pe întreaga suprafață a corpului. În cazurile extreme de scorbut, celulele musculare se pot fragmenta; pot apărea leziuni ale gingiilor, care cresc mobilitatea dinților; se pot dezvolta infecții ale cavității orale, pot fi prezente hematemeză, rectoragii și hemoragie cerebrală. În final, febra înaltă precede adesea decesul.

Vitamina D

Vitamina D crește absorbția calciului de la nivelul tractului gastrointestinal și este implicată în controlul depozitelor de calciu din oase. Mecanismul prin care vitamina D crește absorbția calciului constă în principal în facilitarea transportului activ al calciului prin epiteliul ileonului. Mai exact, la nivelul celulelor epiteliale intestinale, această vitamină crește sinteza unei proteine care leagă calciul, facilitând absorbția lui. Rolurile specifice ale vitaminei D în metabolismului calciului și formarea oaselor sunt prezentate în Capitolul 80.

Vitamina E

Câțiva compuși înrudiți prezintă proprietățile vitaminei E. La om, deficitul dovedit al vitaminei E este foarte rar. Studiile efectuate la animale de laborator au arătat că lipsa vitaminei E poate produce degenerarea epiteliului germinativ din testicul, determinând astfel sterilitate masculină. De asemenea, absența vitaminei E la sexul feminin poate să provoace resorbția produsului de concepție. Având în vedere aceste efecte ale deficitului de vitamină E, aceasta este uneori denumită „vitamina anti-sterilitate". Deficitul de vitamină E împiedică creșterea normală și determină degenerarea celulelor tubulare renale și a celulelor musculare.

Se presupune că vitamina E are un rol protector împotriva oxidării lipidelor nesaturate. În absența vitaminei E, cantitatea de lipide nesaturate de la nivel celular scade, determinând anomalii structurale și funcționale ale unor organite celulare precum mitocondriile, lizozomii și chiar membranele celulare.

Tabelul 72-4 Conținutul mediu la un bărbat cu greutatea de 70 de kilograme

Element constituent	Cantitate (grame)
Apă	41,400
Lipide	12,600
Proteine	12,600
Carbohidrați	300
Sodiu	63
Potasiu	150
Calciu	1160
Magneziu	21
Clor	85
Fosfor	670
Sulf	112
Fier	3
Iod	0,014

Tabelul 72-5 Necesarul zilnic mediu de elemente minerale la adult

Element mineral	Cantitate
Sodiu	3,0 g
Potasiu	1,0 g
Clor	3,5 g
Calciu	1,2 g
Fosfor	1,2 g
Fier	18,0 mg
Iod	150,0 µg
Magneziu	0,4 g
Cobalt	Necunoscută
Cupru	Necunoscută
Mangan	Necunoscută
Zinc	15 mg

Vitamina K

Vitamina K este un co-factor esențial al unei enzime hepatice care catalizează adăugarea unei grupări carboxil la factorii de coagulare II (protrombină), VII (proconvertină), IX și X, toate aceste substanțe fiind importante pentru coagularea sângelui. În absența acestei reacții de carboxilare, factorii coagulării menționați mai sus sunt inactivi. Prin urmare, în deficitul de vitamină K, formarea cheagului de sânge este întârziată. Rolul acestei vitamine și relația cu unele anticoagulante, precum dicumarolul, sunt prezentate mai detaliat în Capitolul 37.

Există câțiva compuși naturali și sintetici care prezintă proprietățile vitaminei K. Întrucât vitamina K este sintetizată de către bacteriile din colon, apariția unei hemoragii din cauza deficitului de vitamină K din alimentație este rară. Totuși, atunci când bacteriile din colon sunt distruse prin administrarea unor doze mari de antibiotice, deficitul de vitamină K se instalează rapid deoarece alimentația obișnuită furnizează cantități reduse de vitamină K.

Metabolismul mineralelor

Funcțiile multora dintre elementele minerale, precum sodiul, potasiul și clorul, sunt prezentate în diverse capitole ale volumului. În această secțiune vor fi discutate numai rolurile specifice ale elementelor minerale care nu sunt menționate în altă parte. Cele mai importante elemente minerale din compoziția corpului sunt enumerate în **Tabelul 72-4**, iar necesarul zilnic al acestora este redat în **Tabelul 72-5.**

Magneziul. Magneziul intracelular reprezintă aproximativ o șesime din cantitatea de potasiu. Acest element mineral are rol de catalizator în multe reacții enzimatice intracelulare, mai ales în cele ale metabolismului carbohidraților.

Concentrația magneziului în lichidul extracelular este scăzută, având o valoare de numai 1,8-2,5 mEq/L. Creșterea concentrației extracelulare a magneziului deprimă activitatea sistemului nervos central, precum și contracția mușchilor scheletici. Acest din urmă efect poate fi blocat prin administrarea de calciu. Scăderea concentrației magneziului induce o iritabilitate crescută a sistemului nervos, vasodilatație periferică și aritmii cardiace, în special după un infarct miocardic acut.

Calciul. Calciul se găsește în organism în principal la nivelul oaselor sub formă de fosfat de calciu. Acest subiect, precum și conținutul calcic al lichidului extracelular sunt discutate în detaliu în Capitolul 80. Excesul de ioni de calciu în lichidul extracelular poate provoca oprirea cordului în sistolă și are efect deprimant la nivel psihic. La cealaltă extremă, nivelurile scăzute de calciu pot induce descărcări electrice spontane la nivelul fibrelor nervoase, producând tetanie, după cum se menționează în Capitolul 80.

Fosforul. *Fosfatul este principalul anion al lichidului intracelular.* Fosfații se pot combina reversibil cu multe sisteme coenzimatice și cu numeroși alți compuși indispensabili funcționării proceselor metabolice. Multe reacții importante care necesită prezența fosfaților au fost prezentate în alte capitole, în special în legătură cu rolurile adenozin trifosfatului, adenozin difosfatului, fosfocreatinei și așa mai departe. De asemenea, oasele conțin o cantitate foarte mare de fosfat de calciu, după cum este discutat în Capitolul 80.

Fierul. Rolurile fierului în organism, mai ales în legătură cu formarea hemoglobinei, sunt prezentate în Capitolul 33. *Două treimi din cantitatea de fier a organismului se găsește sub formă de hemoglobină,* însă fierul există în cantități mici și sub alte forme, în special la nivelul ficatului și măduvei osoase. În mitocondriile tuturor celulelor există transportori de electroni care conțin fier (mai ales citocromii), aceștia fiind esențiali în majoritatea reacțiilor oxidative intracelulare. În concluzie, fierul este indispensabil atât pentru transportul oxigenului către țesuturi, cât și pentru funcționarea sistemelor oxidative intracelulare. În lipsa acestora, viața ar înceta în câteva secunde.

Oligoelementele importante din organism. Câteva elemente sunt prezente în organism în cantități atât de mici încât au fost denumite *oligoelemente.* Ponderea acestor elemente în produsele alimentare este de obicei foarte scăzută. Totuși, în lipsa oricăruia dintre ele poate să apară un sindrom specific deficitului respectiv. Trei dintre cele mai importante oligoelemente sunt iodul, zincul și fluorul.

Iodul. Cel mai cunoscut oligoelement este iodul. Acesta este prezentat în Capitolul 77 în relație cu sinteza și funcțiile hormonilor tiroidieni; după cum reiese din **Tabelul 72-4**, cantitatea medie de iod din întregul organism este de numai 14 miligrame. Iodul este esențial pentru sinteza *tiroxinei* și *triiodotironinei*, cei doi hormoni tiroidieni indispensabili pentru menținerea unor rate metabolice normale la nivelul tuturor celulelor organismului.

Zincul. Zincul este o parte integrantă a multor enzime, una dintre cele mai importante fiind *anhidraza carbonică*, care se găsește în concentrații deosebit de mari în eritrocite. Această enzimă este răspunzătoare de combinarea rapidă a dioxidului de carbon cu apa la nivelul eritrocitelor din sângele capilarelor periferice, precum și de eliberarea rapidă a dioxidului de carbon din sângele capilarelor pulmonare în alveole. Anhidraza carbonică este prezentă în abundență și în mucoasa gastrointestinală, în tubii renali și în celulele epiteliale ale multor glande. Prin urmare, în cantități mici, zincul joacă un rol esențial în desfășurarea multor reacții legate de metabolismul dioxidului de carbon.

De asemenea, zincul intră în structura *lactic dehidrogenazei (LDH)* și ca urmare are un rol important în conversiile reciproce dintre acidul piruvic și acidul lactic. În cele din urmă, zincul intră în alcătuirea unor *peptidaze* și îndeplinește roluri importante în digestia proteinelor la nivelul tractului gastrointestinal.

Fluorul. Fluorul nu pare a fi un element necesar metabolismului, dar prezența unor cantități mici în organism în perioada de formare a dinților asigură protecția ulterioară împotriva apariției cariilor. Fluorul nu crește rezistența dinților, dar are un rol insuficient cunoscut în suprimarea procesului cariogen. Se presupune că fluorul este depozitat în cristalele de hidroxiapatită ale smalțului dentar și că se combină cu diferite oligoelemente necesare pentru activarea enzimelor bacteriene care produc cariile, blocând în acest fel acțiunea lor. Prin urmare, în prezența fluorului, enzimele rămân inactive și nu produc carii.

Aportul excesiv de fluor determină *fluoroză*, care se manifestă în forma ușoară prin marmorarea și pătarea dinților, iar în forma severă prin mărirea dimensiunii oaselor. Se presupune că în această afecțiune, fluorul se combină cu oligoelementele care se găsesc în unele enzime, inclusiv în fosfataze, astfel încât diferite sisteme metabolice sunt parțial inactivate. Conform acestei teorii, marmorarea dinților și mărirea dimensiunii oaselor reprezintă consecința perturbării funcționării normale a sistemelor enzimatice de la nivelul odontoblaștilor și osteoblaștilor. Deși dinții marmorați sunt foarte rezistenți la apariția cariilor, duritatea lor poate fi considerabil diminuată în urma procesului de marmorare.

Bibliografie

da Silva AA, do Carmo JM, Wang Z, Hall JE: The brain melanocortin system, sympathetic control, and obesity hypertension. Physiology (Bethesda) 29:196, 2014.

Dockray GJ: Enteroendocrine cell signalling via the vagus nerve. Curr Opin Pharmacol 13:954, 2013.

Farooqi IS, O'Rahilly S: Mutations in ligands and receptors of the leptin-melanocortin pathway that lead to obesity. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 4:569, 2008.

Friedman JM, Halaas JL: Leptin and the regulation of body weight in mammals. Nature 395:763, 1998.

Gao Q, Horvath TL: Cross-talk between estrogen and leptin signaling in the hypothalamus. Am J Physiol Endocrinol Metab 294:E817, 2008.

Grayson BE, Seeley RJ, Sandoval DA: Wired on sugar: the role of the CNS in the regulation of glucose homeostasis. Nat Rev Neurosci 14:24, 2013.

Hall JE: The kidney, hypertension, and obesity. Hypertension 4:625, 2003.

Hall JE, da Silva AA, do Carmo JM, et al: Obesity-induced hypertension: role of sympathetic nervous system, leptin, and melanocortins. J Biol Chem 285:17271, 2010.

Hall ME, do Carmo JM, da Silva AA, et al: Obesity, hypertension, and chronic kidney disease. Int J Nephrol Renovasc Dis 7:75, 2014.

Hall JE, Henegar JR, Dwyer TM, et al: Is obesity a major cause of chronic kidney disease? Adv Ren Replace Ther 11:41, 2004.

Hall JE, Jones DW: What can we do about the "epidemic" of obesity. Am J Hypertens 15:657, 2002.

Holst JJ: The physiology of glucagon-like peptide 1. Physiol Rev 87:1409, 2007.

Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al: 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. Circulation 129(25 Suppl 2):S102, 2014.

Jones G, Strugnell SA, DeLuca HF: Current understanding of the molecular actions of vitamin D. Physiol Rev 78:1193, 1998.

Laviano A, Inui A, Marks DL, et al: Neural control of the anorexia-cachexia syndrome. Am J Physiol Endocrinol Metab 295:E1000, 2008.

Lucock M: Is folic acid the ultimate functional food component for disease prevention? BMJ 328:211, 2004.

Marty N, Dallaporta M, Thorens B: Brain glucose sensing, counterregulation, and energy homeostasis. Physiology (Bethesda) 22:241, 2007.

Mayer EA: Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. Nat Rev Neurosci 12:453, 2011.

Morton GJ, Cummings DE, Baskin DG, et al: Central nervous system control of food intake and body weight. Nature 443:289, 2006.

Morton GJ, Meek TH, Schwartz MW: Neurobiology of food intake in health and disease. Nat Rev Neurosci 15:367, 2014.

Morton GJ, Schwartz MW: Leptin and the central nervous system control of glucose metabolism. Physiol Rev 91:389, 2011.

National Institutes of Health: Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: The Evidence Report. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute and National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 1998.

O'Rahilly S: Human genetics illuminates the paths to metabolic disease. Nature 462:307, 2009.

Powers HJ: Riboflavin (vitamin B2) and health. Am J Clin Nutr 77:1352, 2003.

Ramachandrappa S, Farooqi IS: Genetic approaches to understanding human obesity. J Clin Invest 121:2080, 2011.

Sellayah D, Sikder D: Food for thought: understanding the multifaceted nature of orexins. Endocrinology 154:3990, 2013.

Tallam LS, da Silva AA, Hall JE: Melanocortin-4 receptor mediates chronic cardiovascular and metabolic actions of leptin. Hypertension 48:58, 2006.

Tchernof A, Després JP: Pathophysiology of human visceral obesity: an update. Physiol Rev 93:359, 2013.

Energia și rata metabolică

Adenozin trifosfatul are rol de „monedă energetică" în cadrul metabolismului

Carbohidrații, lipidele și proteinele pot fi utilizate de către celule pentru sinteza unor cantități foarte mari de adenozin trifosfat (ATP), ce reprezintă sursa de energie pentru aproape toate celelalte funcții celulare. Din acest motiv, ATP-ul este denumit „moneda energetică" a metabolismului celular. Într-adevăr, transferul de energie de la substanțele nutritive la majoritatea sistemelor funcționale ale celulelor se poate realiza numai prin intermediul ATP-ului (sau al nucleotidului similar, guanozin trifosfat [GTP]). Multe dintre proprietățile ATP-ului sunt prezentate în Capitolul 2.

O proprietate a ATP-ului care îi conferă valoare de monedă energetică este cantitatea mare de energie liberă (aproximativ 7300 de calorii sau 7,3 Calorii [kilocalorii] per moleculă în condiții standard, și până la 12.000 de calorii în condiții fiziologice) înmagazinată în fiecare din cele două legături fosfat macroergice. Cantitatea de energie stocată în fiecare legătură, după eliberarea ei prin descompunerea ATP-ului, este suficientă pentru a asigura desfășurarea oricărei etape a oricărei reacții chimice din organism dacă se poate realiza un transfer adecvat de energie. Unele reacții chimice care necesită energie furnizată de ATP consumă numai câteva sute din cele 12.000 de calorii disponibile, iar restul de energie se pierde sub formă de căldură.

ATP-ul este generat prin arderea de carbohidrați, lipide și proteine. În capitolele anterioare s-a discutat despre transferul de energie din diversele substanțe nutritive către ATP. În rezumat, ATP-ul este generat prin următoarele procese:

1. *Arderea carbohidraților* – în special a glucozei, dar și a altor carbohidrați, precum fructoza, în cantități mai mici; acest fenomen are loc în citoplasma celulelor printr-un proces anaerob de *glicoliză* și în mitocondriile celulare prin reacțiile aerobe ale *ciclului acidului citric (Krebs)*.
2. *Arderea acizilor grași* în mitocondriile celulare prin *beta-oxidare*.
3. *Arderea proteinelor*, care necesită hidrolizarea lor în aminoacizii constituenți și degradarea acestora în compuși intermediari ai ciclului acidului citric și apoi în acetil coenzimă A și dioxid de carbon.

ATP asigură energia necesară sintezei constituenților celulari. Unul dintre cele mai importante procese intracelulare care necesită energie furnizată de ATP este formarea legăturilor peptidice între aminoacizi în cursul sintezei proteinelor. Formarea diferitelor legături peptidice necesită, în funcție de tipul de aminoacizi care urmează a fi legați, între 500 și 5000 de calorii de energie per mol. După cum a fost menționat în Capitolul 3, în cascada reacțiilor necesare formării fiecărei legături peptidice se utilizează patru legături fosfat macroergice. Aceasta înseamnă un total de 48.000 de calorii de energie, ceea ce depășește cu mult cele 500-5000 de calorii stocate în final în fiecare legătură peptidică.

Energia furnizată de ATP este de asemenea folosită pentru sinteza de glucoză din acid lactic și pentru sinteza de acizi grași din acetil coenzima A. În plus, energia ATP-ului este utilizată și pentru sinteza colesterolului, fosfolipidelor, hormonilor și aproape a tuturor celorlalte substanțe din organism. Chiar și formarea ureei din amoniac necesită ATP. S-ar putea ridica problema utilității consumului de energie pentru sinteza ureei, care este eliminată din organism pe cale renală. Totuși, având în vedere toxicitatea extremă a amoniacului în lichidele organismului, devine evidentă importanța acestei reacții care menține concentrațiile amoniacului în lichidele organismului la o valoare scăzută.

ATP-ul asigură energia necesară contracției musculare. Contracția musculară nu se poate produce în absența energiei furnizate de ATP. Miozina, una dintre cele mai importante proteine contractile ale fibrei musculare, acționează ca o enzimă și determină scindarea ATP în adenozin difosfat (ADP), eliberând astfel energia necesară producerii contracției. În mușchiul aflat în repaus este în mod normal degradată doar o cantitate mică de ATP, dar această rată de degradare a ATP-ului poate crește în perioadele scurte de contracție maximală la o valoare de puțin 150 de ori mai mare decât valoarea de repaus. Mecanismul prin care energia ATP-ului este utilizată pentru producerea contracției musculare este prezentat în Capitolul 6.

ATP-ul asigură energia necesară transportului activ prin membrane. Mecanismele transportului activ al electroliților și al diferitelor substanțe nutritive prin membranele celulare precum și din tubii renali și tractul gastrointestinal în sânge sunt discutate în Capitolele 4, 28, 66. După cum a fost menționat, transportul activ al majorității electroliților și substanțelor precum glucoza, aminoacizii și acetoacetatul, are loc împotriva unui gradient

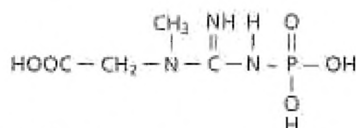
electrochimic, chiar dacă difuziunea firească a substanțelor s-ar produce în sensul opus. Energia furnizată de ATP este necesară pentru ca transportul să se desfășoare împotriva gradientului electrochimic.

ATP-ul asigură energia necesară secreției glandulare. Aceleași principii ale absorbției substanțelor împotriva unor gradiente de concentrație se aplică și secreției glandulare, deoarece este necesară energie pentru concentrarea substanțelor pe măsură ce sunt secretate de către celulele glandulare. În plus, energia este necesară și pentru sinteza compușilor organici care vor fi secretați.

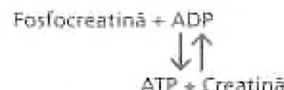
ATP-ul asigură energia necesară conducerii nervoase. Energia necesară propagării unui impuls nervos provine din potențialul energetic stocat sub forma gradientelor de concentrație ionică de o parte și de alta a membranelor celulelor nervoase. Cu alte cuvinte, o concentrație crescută de potasiu în interiorul neuronului și o concentrație scăzută a potasiului în exteriorul neuronului reprezintă un mod de stocare a energiei. De asemenea, o concentrație crescută de sodiu în afara membranei și o concentrație scăzută în interior reprezintă o altă rezervă energetică. Energia necesară propagării fiecărui potențial de acțiune de-a lungul membranei fibrei nervoase provine din aceste depozite energetice, potasiul fiind transferat în cantități mici în afara celulei, iar sodiul fiind transferat în interiorul celulei în timpul fiecărui potențial de acțiune. Totuși, sistemele de transport activ, a căror energie este furnizată de ATP, asigură retransportarea ionilor înapoi prin membrane, restabilindu-se astfel situația inițială.

Fosfocreatina funcționează ca un depozit auxiliar de energie și ca „tampon" al ATP-ului

În pofida importanței majore a ATP-ului ca agent de cuplare în transferul de energie, acesta nu reprezintă cel mai abundent depozit de legături fosfat macroergice la nivel celular. *Fosfocreatina*, care conține de asemenea legături fosfat macroergice, este de trei până la opt ori mai abundentă decât ATP-ul. Totodată, legătura fosfat macroergică (~) a fosfocreatinei conține aproximativ 8500 de calorii per mol în condiții standard și până la 13.000 de calorii per mol în condiții fiziologice (37°C și concentrații scăzute de reactanți). Această cantitate este ușor mai mare decât cantitatea de 12.000 de calorii per mol ale fiecăreia din cele două legături fosfat macroergice ale ATP-ului. Formula chimică a creatin fosfatului este următoarea:



Spre deosebire de ATP, fosfocreatina nu poate acționa direct ca agent de cuplare în transferul de energie între substanțele nutritive și sistemele funcționale celulare, dar poate realiza transferuri de energie reciproce cu ATP-ul. Atunci când la nivel celular există un exces de ATP, cea mai mare parte din acesta este utilizat pentru a sintetiza fosfocreatina, constituind astfel acest depozit de energie. Ulterior, pe măsură ce ATP-ul este consumat, energia stocată în fosfocreatină este transferată rapid către ATP și apoi către sistemele funcționale ale celulei. Această interrelație reversibilă dintre ATP și fosfocreatină este redată în ecuația următoare:



Trebuie remarcat faptul că valoarea energetică mai mare a legăturii fosfat macroergice din fosfocreatină (cu 1000-1500 de calorii per mol mai mare decât cea din ATP) accelerează reacția dintre fosfocreatină și ADP în favoarea formării de noi molecule de ATP ori de câte ori o cantitate cât de mică de ATP este consumată de organism. Prin urmare, utilizarea unei cantități mici de ATP de către celule determină eliberarea de energie din fosfocreatină pentru sinteza unor noi molecule de ATP. Acest efect asigură menținerea concentrației de ATP la un nivel înalt aproape constant atât timp cât există rezerve de fosfocreatină. Din acest motiv, sistemul ATP-fosfocreatină este numit sistem „tampon" al ATP-ului. Este ușor de înțeles importanța menținerii concentrației de ATP la un nivel relativ constant, deoarece ratele tuturor reacțiilor metabolice din organism depind de această constanță.

Energia anaerobă și energia aerobă

Energia anaerobă reprezintă energia care poate fi obținută din substanțele nutritive fără consum simultan de oxigen; *energia aerobă* reprezintă energia care poate fi obținută din substanțele nutritive numai prin metabolizare oxidativă. Așa cum a fost discutat în Capitolele 68-70, carbohidrații, lipidele și proteinele pot fi oxidate în scopul sintezei de ATP. Totuși, *carbohidrații sunt singurele substanțe nutritive care pot fi utilizate pentru obținerea de energie fără consum de oxigen;* această eliberare de energie se produce în cursul degradării glicolitice a glucozei sau a glicogenului în acid piruvic. Pentru fiecare mol de glucoză scindată în acid piruvic se formează 2 moli de ATP. Totuși, în cazul scindării glicogenului din depozitele celulare în acid piruvic, din fiecare mol de glucoză din glicogen se obțin 3 moli de ATP. Motivul acestei deosebiri constă în faptul că glucoza liberă care pătrunde în celulă trebuie să fie fosforilată prin consumul unui mol de ATP înainte de a fi scindată; acest lucru nu este valabil și în cazul glucozei provenite din glicogen, deoarece aceasta se găsește deja în formă fosforilată, nemaifiind necesar un consum suplimentar de ATP. *Prin urmare, cea mai bună sursă de energie în condiții de anaerobioză este glicogenul depozitat la nivel celular.*

Utilizarea energiei anaerobe în perioadele de hipoxie. Unul dintre principalele exemple de utilizare a energiei anaerobe este în hipoxia acută. În caz de stop respirator, în plămâni există deja o cantitate mică de oxigen, iar o cantitate suplimentară este stocată în hemoglobină. Această cantitate de oxigen este suficientă pentru a asigura desfășurarea proceselor metabolice timp de aproximativ 2 minute. Continuarea proceselor vitale după acest interval de timp necesită o sursă adițională de energie. Această energie poate fi obținută, timp de aproximativ un minut, prin glicoliză – adică, prin scindarea glicogenului depozitat intracelular în acid piruvic și transformarea acestuia în acid lactic care difuzează în exteriorul celulei, așa cum este descris în Capitolul 68.

Energia anaerobă utilizată în perioadele de activitate fizică intensă este obținută în principal prin glicoliză. Mușchii scheletici pot realiza demonstrații de forță extreme timp de câteva secunde, însă forța lor de contracție scade în cazul activității prelungite. Cea mai mare parte a energiei necesare în aceste perioade de activitate intensă nu poate fi obținută prin procesele oxidative deoarece acestea se desfășoară mai lent. În schimb, surplusul de energie este obținut din surse anaerobe: (1) ATP-ul deja existent în celulele musculare, (2) fosfocreatina celulară și (3) energia anaerobă eliberată prin degradarea glicolitică a glicogenului în acid lactic.

Cantitatea maximă de ATP muscular este de numai aproximativ 5 mmol/l de lichid intracelular, iar această cantitate poate susține o contracție musculară maximală timp de cel mult 1-2 secunde. Cantitatea de fosfocreatină de la nivel celular este de trei până la opt ori mare mare, dar chiar în cazul utilizării fosfocreatinei în totalitate, contracția maximală poate fi susținută timp de numai 5-10 secunde.

Eliberarea de energie prin glicoliză se produce mult mai rapid decât eliberarea de energie pe cale oxidativă. În consecință, cea mai mare parte a surplusului de energie necesar în cursul unei activități intense cu durata mai mare de 5-10 secunde dar mai mică de 1-2 minute este obținută prin glicoliză anaerobă. Ca rezultat, în timpul efortului fizic intens, cantitatea de glicogen de la nivel muscular scade, iar concentrația sangvină de acid lactic crește. După încetarea activității fizice, metabolismul oxidativ va reconverti aproximativ patru cincimi din cantitatea de acid lactic în glucoză; restul cantității de acid lactic este transformată în acid piruvic, care va fi degradat și oxidat în cadrul ciclului acidului citric. Reconversia în glucoză are loc în principal la nivelul hepatocitelor, iar glucoza este apoi transportată pe cale sangvină înapoi la mușchi, unde este din nou depozitată sub formă de glicogen.

Datoria de oxigen acumulată în timpul unui efort fizic intens este acoperită prin consum suplimentar de oxigen. După o perioadă de efort fizic intens, o persoană continuă să respire intens și să consume cantități mari de oxigen timp de cel puțin câteva minute, iar uneori chiar timp de 1 oră. Acest oxigen suplimentar este utilizat pentru (1) reconversia acidului lactic acumulat în timpul efortului fizic în glucoză, (2) reconversia adenozin monofosfatului și a ADP-ului în ATP, (3) reconversia creatinei și a fosfatului în fosfocreatină, (4) restabilirea concentrațiilor normale ale oxigenului legat de hemoglobină și mioglobină și (5) pentru creșterea la un nivel normal a concentrației de oxigen de la nivel pulmonar. Acest consum suplimentar de oxigen după încheierea activității fizice se numește *datorie de oxigen*.

Principiul datoriei de oxigen este discutat pe larg în Capitolul 85 în legătură cu fiziologia sportivă. Capacitatea unui individ de a mări datoria de oxigen este deosebit de importantă în multe forme de atletism.

Rezumatul utilizării energiei de către celule

Având în vedere aspectele prezentate în ultimele câteva capitole și discuția precedentă, se poate sintetiza un tablou complet al utilizării globale a energiei de către celule, așa cum se arată în **Figura 73-1.** Această figură indică utilizarea anaerobă a glicogenului și a glucozei pentru sinteza de ATP și utilizarea aerobă a produșilor proveniți din carbohidrați, lipide, proteine și alte substanțe pentru producerea suplimentară de ATP. La rândul său, ATP-ul se află într-un echilibru reversibil cu fosfocreatina din celule și întrucât cantitățile de fosfocreatină din celule sunt mai mari decât cele de ATP, cea mai mare parte a energiei stocate la nivel celular se găsește sub formă de fosfocreatină.

Energia furnizată de ATP poate fi utilizată de diferitele sisteme funcționale ale celulelor în procesele de sinteză și creștere, în contracția musculară, secreția glandulară, conducerea impulsurilor nervoase, absorbția activă, precum și pentru alte activități celulare. Atunci când pentru activitățile celulare sunt necesare cantități de energie mai mari decât cele care pot fi obținute pe calea metabolismului oxidativ, într-o etapă inițială se vor utiliza depozitele de fosfocreatină, această etapă fiind urmată de degradarea anaerobă rapidă a glicogenului. În concluzie, metabolismul oxidativ nu poate furniza celulelor cantități foarte mari de energie la fel de rapid ca procesele anaerobe, dar la rate de

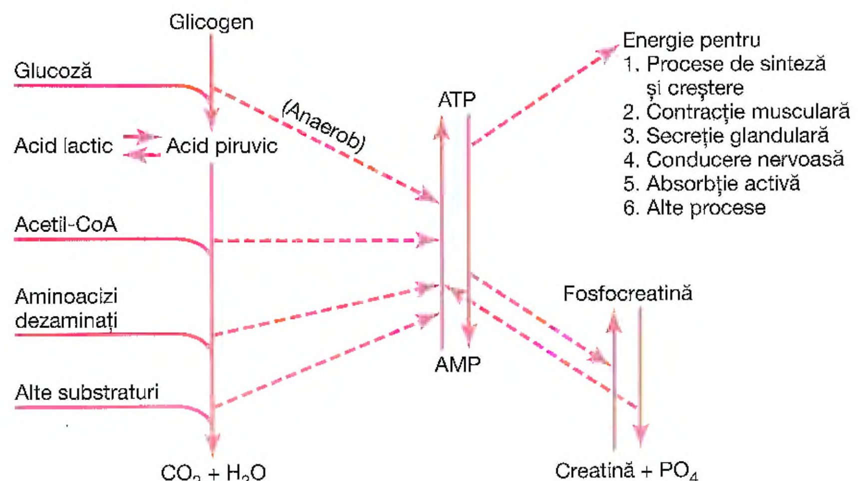


Figura 73-1. Schema globală a transferului de energie din substanțele nutritive în sistemul acidului adenilic și apoi către elementele funcționale ale celulelor. (*Modificat după Soskin S, Levine R: Carbohydrate Metabolism. Chicago: University of Chicago Press, 1952.*)

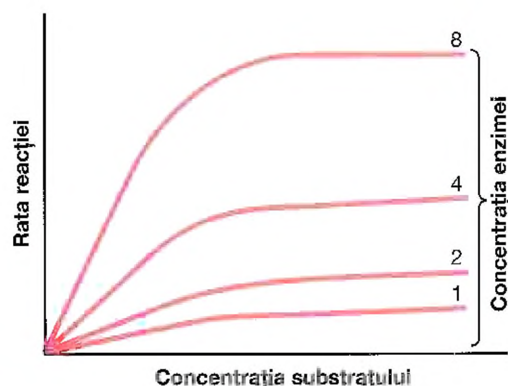


Figura 73-2. Efectul concentrației substratului și al concentrației enzimei asupra ratei reacției catalizate enzimatic.

utilizare mai scăzute, procesele oxidative pot funcționa atât timp cât există rezerve energetice (în principal sub formă lipidică).

Controlul eliberării intracelulare de energie

Controlul ratei reacțiilor catalizate enzimatic. Înainte de a discuta controlul eliberării intracelulare de energie, trebuie menționate principiile de bază ale *controlului ratei* reacțiilor chimice catalizate enzimatic, aceste tipuri de reacții fiind întâlnite la nivelul întregului organism.

Mecanismul prin care o enzimă catalizează o reacție chimică implică inițial formarea unei legături labile între enzimă și unul dintre substraturile reacției. Această legătură labilă modifică forțele de cuplare de la nivelul substratului suficient de mult pentru a determina interacțiunea substratului cu alte substanțe. Prin urmare, rata reacției chimice globale este determinată atât de concentrația enzimei, cât și de concentrația substratului care se cuplează cu enzima. Ecuația care exprimă acest concept este următoarea:

$$\text{Rata reacției} = \frac{K_1 \times [\text{Enzimă}] \times [\text{Substrat}]}{K_2 + [\text{Substrat}]}$$

Această ecuație se numește *ecuația Michaelis-Menten*. **Figura 73-2** prezintă aplicarea practică a acestei ecuații.

Rolul concentrației enzimei în reglarea reacțiilor metabolice. Din **Figura 73-2** reiese faptul că *atunci când concentrația substratului este crescută*, după cum se observă în partea dreaptă a figurii, rata reacției chimice este determinată aproape în întregime de concentrația enzimei. Astfel, pe măsură ce concentrația enzimei crește de la valoarea arbitrară 1 până la 2, 4, sau 8, rata reacției crește proporțional, după cum reiese din traiectul ascendent al curbelor. De exemplu, atunci când la o persoană cu diabet zaharat în tubii renali ajung cantități foarte mari de glucoză – altfel spus, substratul glucoză este prezent în cantități excesive la nivelul tubilor renali– creșterea suplimentară a glucozei la nivelul tubilor are un efect minor asupra reabsorbției glucozei, deoarece enzimele transportoare sunt saturate. În aceste condiții, rata de reabsorbție a glucozei este limitată de concentrația enzimelor transportoare din celulele tubilor proximali, și nu de concentrația glucozei.

Rolul concentrației substratului în reglarea reacțiilor metabolice. În **Figura 73-2** se observă de asemenea că atunci când concentrația substratului scade suficient de mult încât pentru desfășurarea reacției sunt necesare doar cantități mici de enzimă, rata reacției depinde direct proporțional atât de concentrația substratului, cât și de concentrația enzimei. Această relație se întâlnește în cazul absorbției substanțelor din tractul gastrointestinal și tubii renali atunci când concentrațiile lor sunt scăzute.

Limitarea ratei într-o serie de reacții. Aproape toate reacțiile chimice din organism se desfășoară în etape succesive, produsul unei reacții servind drept substrat pentru următoarea reacție, și așa mai departe. Prin urmare, rata globală a unei serii complexe de reacții chimice este determinată în principal de rata reacției din cea mai lentă etapă a seriei, care se numește *etapa de limitare a ratei* întregii serii de reacții.

Concentrația de ADP ca factor de control al ratei de eliberare a energiei. În condiții de repaus, concentrația intracelulară de ADP este extrem de scăzută, iar astfel reacțiile chimice care utilizează ADP ca substrat se desfășoară destul de lent. Aceste reacții includ toate căile metabolice oxidative care eliberează energie din substanțele nutritive, precum și toate celelalte căi de producere a energiei din organism. Așadar, *ADP este un factor major de limitare a ratei* întregului metabolism energetic al organismului.

Atunci când celulele devin active, indiferent de tipul de activitate, ATP-ul este convertit în ADP, iar concentrația ADP-ului crește direct proporțional cu gradul de activitate a celulei. La rândul său, ADP-ul crește automat ratele tuturor reacțiilor metabolice de eliberare a energiei din substanțele nutritive. Astfel, prin acest proces simplu, cantitatea de energie eliberată intracelular este controlată de gradul de activitate a celulei. În absența activității celulare, eliberarea de energie se oprește, deoarece întreaga cantitate de ADP este rapid transformată în ATP.

Rata metabolică

Metabolismul organismului cuprinde toate reacțiile chimice desfășurate în toate celulele organismului, iar *rata metabolică* se exprimă în mod uzual prin rata eliberării de căldură în cursul reacțiilor chimice.

Căldura este produsul final al eliberării de energie din organism. În prezentarea multora dintre reacțiile metabolice în cadrul capitolelor precedente, se menționează faptul că energia din substanțele nutritive nu este în întregime transferată ATP-ului; o parte semnificativă din această energie devine căldură. În medie, 35% din energia substanțelor nutritive se transformă în căldură în cursul formării ATP-ului. O cantitate suplimentară de energie este transformată în căldură în cursul transferului de energie din ATP către sistemele funcționale ale celulelor, astfel încât, chiar și în condiții optime, cel mult 27% din întreaga cantitate de energie a substanțelor nutritive va fi utilizată în final de sistemele funcționale.

Chiar și după ce procentul de 27% din energie ajunge la nivelul sistemelor funcționale ale celulelor, cea mai mare

parte a acestei cantități de energie este în final transformată în căldură. De exemplu, în cazul sintezei proteice, se utilizează cantități mari de ATP pentru formarea legăturilor peptidice, legături care depozitează energie. Totuși, există și o reînnoire continuă a proteinelor – unele sunt degradate în timp ce altele sunt sintetizate. În cadrul degradării proteinelor, energia stocată în legăturile peptidice este eliberată în organism sub formă de căldură.

Un alt exemplu este energia utilizată pentru activitatea musculară. Cea mai mare parte a acestei energii este utilizată pentru învingerea rezistenței mușchilor sau a țesuturilor, astfel încât mișcarea membrelor să se poată produce. Mișcarea de învingere a rezistenței determină frecarea țesuturilor între ele, ceea ce generează căldură.

Trebuie luată în considerare și energia consumată de cord pentru a pompa sângele. Sângele destinde sistemul arterial, iar această distensie reprezintă un rezervor potențial de energie. Pe măsură ce fluxul de sânge străbate vasele periferice, frecarea dintre diferitele valuri de sânge care se succed și frecarea dintre sânge și pereții vaselor transformă această energie în căldură.

Practic toată energia consumată de către organism va fi în cele din urmă transformată în căldură. Singura excepție semnificativă se produce atunci când mușchii efectuează o acțiune exterioară corpului. De exemplu, în cazul ridicării unui obiect la o anumită înălțime sau în cazul urcării treptelor, se creează un tip de potențial energetic generat prin ridicarea unei mase împotriva gravitației. Totuși, atunci când nu se produce un consum extern de energie, întreaga cantitate de energie eliberată din procesele metabolice va fi în cele din urmă transformată în căldură corporală.

Caloria. Pentru a discuta despre rata metabolică și subiectele conexe din punct de vedere cantitativ, este necesar să se folosească o unitate de măsură pentru a exprima cantitatea de energie eliberată din diferitele substanțe nutritive sau consumată în diferitele procese funcționale ale organismului. Cel mai frecvent, unitatea de măsură utilizată în acest scop este *Caloria*. Trebuie reamintit că 1 *calorie* – scrisă cu litera „c" mic și numită adesea *gram calorie* – reprezintă cantitatea de căldură necesară pentru a crește temperatura unui gram de apă cu 1°C. Caloria este o unitate de măsură prea mică pentru a fi folosită la exprimarea cantităților de energie din organism. Prin urmare, Caloria – scrisă cu litera „C" mare și numită adesea *kilocalorie*, reprezentând echivalentul a 1000 de calorii – este unitatea de măsură utilizată în mod uzual în referirea la metabolismul energetic.

Măsurarea ratei metabolice globale a organismului

Calorimetria directă măsoară căldura eliberată de organism. Atunci când o persoană nu desfășoară un efort exterior, rata metabolică globală a organismului poate fi determinată prin simpla măsurare a cantității totale de energie eliberată de organism la un moment dat.

Determinarea ratei metabolice prin calorimetrie directă constă în măsurarea cantității de căldură eliberată de organism într-un *calorimetru* de mari dimensiuni, special construit. Subiectul este plasat într-o cameră cu aer izolată astfel încât prin pereții camerei să nu se piardă căldură. Căldura produsă de corpul subiectului va încălzi aerul din cameră. Totuși, temperatura aerului din cameră este menținută la un nivel constant prin circularea forțată a aerului prin conducte plasate într-o baie de apă rece. Rata încălzirii băii de apă, care poate fi măsurată cu un termometru de înaltă precizie, este egală cu rata eliberării de căldură din corpul subiectului.

Calorimetria directă este o metodă de determinare a ratei metabolice dificil abordat în practica clinică, fiind folosită doar în cercetare.

Calorimetria indirectă – „echivalentul energetic" al oxigenului. Deoarece peste 90% din energia consumată de organism este furnizată de reacțiile dintre oxigen și diferitele substanțe nutritive, rata metabolică globală poate fi calculată cu un grad mare de acuratețe folosind rata consumului de oxigen. Când 1 litru de oxigen este metabolizat cu glucoză, se eliberează 5,01 Calorii de energie; când este metabolizat cu amidonuri, se eliberează 5,06 Calorii; în cazul metabolizării cu lipidele, cantitatea de energie eliberată este de 4,7 Calorii; iar în cazul metabolizării cu proteine, 4,60 Calorii.

Aceste cifre demonstrează că valoarea cantității de energie eliberate per litru de oxigen consumat este aproximativ aceeași indiferent de tipul substanței nutritive metabolizate. În cazul unei diete obișnuite, *cantitatea de energie eliberată per litru de oxigen consumat în organism este în medie de aproximativ 4,825 Calorii*, fiind denumită *echivalentul energetic* al oxigenului. Folosind acest echivalent energetic, se poate calcula, cu un grad mare de acuratețe, rata de eliberare a căldurii în organism în funcție de cantitatea de oxigen utilizată într-o perioadă de timp dată.

Dacă în perioada determinării ratei metabolice se metabolizează numai carbohidrați, valoarea calculată a eliberării de energie, raportată la valoarea medie a echivalentului energetic al oxigenului (4,825 Calorii/l), va fi cu aproximativ 4% mai mică. În schimb, dacă energia este furnizată preponderent de lipide, valoarea calculată va fi cu aproximativ 4% mai mare.

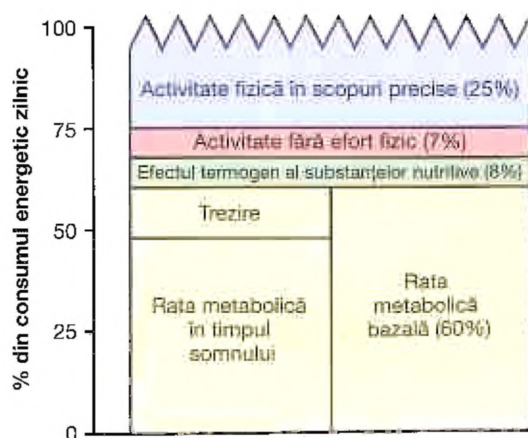


Figura 73-3. Componentele consumului energetic.

Metabolismul energetic – factorii care influențează consumul de energie

După cum s-a discutat în Capitolul 72, aportul caloric este echilibrat de consumul energetic la adulții sănătoși cu o greutate corporală stabilă. În SUA, în alimentația obișnuită aproximativ 45% din aportul caloric zilnic provine din carbohidrați, 40% din lipide și 15% din proteine. Consumul energetic poate fi de asemenea împărțit în câteva componente măsurabile, incluzând energia folosită pentru (1) desfășurarea funcțiilor metabolice esențiale ale organismului (rata metabolică „bazală"); (2) desfășurarea diferitelor activități fizice, inclusiv activitatea fizică efectuată cu un anumit scop și activitatea fără efort fizic (mișcările automate, precum lipsa de astâmpăr); (3) digestia, absorbția și prelucrarea alimentelor; și (4) menținerea temperaturii corporale.

Necesarul energetic global pentru activitățile zilnice

Un adult obișnuit cu greutatea de 70 de kilograme aflat în repaus la pat întreaga zi consumă o cantitate de energie de aproximativ 1650 Calorii. Procesele de ingestie și digestie a alimentelor cresc cantitatea de energie consumată zilnic cu încă 200 sau mai multe Calorii, astfel încât aceeași persoană care se află în repaus la pat și care ingeră o cantitate rezonabilă de alimente necesită un aport nutritiv de aproximativ 1850 de Calorii pe zi. Dacă individul stă pe scaun întreaga zi fără a desfășura vreo activitate fizică, necesarul energetic total ajunge la 2000-2250 Calorii. Prin urmare, necesarul energetic zilnic pentru o persoană sedentară care desfășoară doar funcțiile esențiale este aproximativ 2000 de Calorii.

Cantitatea de energie consumată pentru desfășurarea activităților fizice zilnice reprezintă în mod normal aproximativ 25% din consumul energetic total, dar există variații interindividuale considerabile, în funcție de tipul și gradul activității fizice. De exemplu, urcarea scărilor necesită de aproximativ 17 ori mai multă energie decât dormitul în pat. În general, într-un interval de timp de 24 de ore, o persoană care desfășoară o activitate fizică intensă poate atinge o rată maximală de consum energetic de 6000-7000 de Calorii, sau de până la 3,5 ori mai mare decât energia utilizată în absența activității fizice.

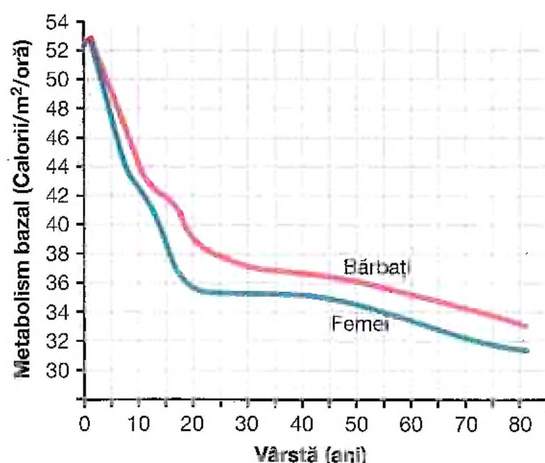


Figura 73-4. Rata metabolică bazală normală la diferite vârste în cazul ambelor sexe.

Rata metabolică bazală – consumul energetic minim necesar supraviețuirii organismului

Chiar și în cazul repausului complet este necesară o cantitate considerabilă de energie pentru desfășurarea tuturor reacțiilor chimice din organism. Nivelul minim de energie necesară supraviețuirii se numește *rată metabolică bazală* (RMB) și reprezintă 50-70% din consumul energetic zilnic la majoritatea persoanelor sedentare (**Figura 73-3**).

Deoarece nivelul de activitate fizică prezintă variații interindividuale considerabile, determinarea RMB este un mijloc util de comparare a ratelor metabolice ale diferitelor persoane. Metoda folosită în mod obișnuit pentru determinarea RMB constă în măsurarea ratei consumului de oxigen într-o anumită perioadă de timp, în următoarele condiții:

1. Repaus alimentar timp de cel puțin 12 ore.
2. RMB se măsoară după o noapte de somn odihnitor.
3. Nu se efectuează activități fizice intense timp de cel puțin 1 oră înaintea determinării.
4. Toți factorii excitatori psihici și fizici trebuie îndepărtați.
5. Asigurarea unei temperaturi confortabile a aerului ambiant, între 20°C și 26,6°C.
6. Activitatea fizică nu este permisă în timpul testului.

În mod normal, la un individ obișnuit cu greutatea de 70 de kilograme, valoarea medie a RMB este de 65-70 Calorii pe oră. Deși cea mai mare parte a ratei metabolice bazale este folosită pentru funcțiile esențiale ale sistemului nervos central, inimii, rinichilor și ale altor organe, *variațiile* interindividuale ale RMB sunt legate în principal de diferențele în ceea ce privește masa musculară scheletică și dimensiunea corporală.

Mușchii scheletici, chiar și în condiții de repaus, utilizează 20-30% din RMB. Din acest motiv, RMB este de obicei ajustată în funcție de dimensiunea corpului prin exprimarea ei în Calorii pe oră și pe metru pătrat de suprafață corporală, calculată pe baza înălțimii și greutății. Valorile medii pentru bărbați și femei de diferite vârste sunt prezentate în **Figura 73-4.**

Declinul RMB odată cu înaintarea în vârstă este probabil în mare măsură legat de reducerea de masei musculare și înlocuirea acesteia cu țesut adipos, care are o rată metabolică mai scăzută. În mod similar, valorile ușor mai scăzute ale RMB observate la femei comparativ cu bărbații sunt parțial urmarea unui procent mai redus de masă musculară și a unui procent mai ridicat de țesut adipos în cazul femeilor. Cu toate acestea, există și alți factori care pot influența RMB, după cum se arată în continuare.

Hormonul tiroidian crește rata metabolică. Atunci când glanda tiroidă secretă cantități maximale de tiroxină, rata metabolică crește uneori cu 50-100% peste valoarea normală. Invers, absența totală a secreției tiroidiene conduce la scăderea ratei metabolice la 40-60% din valoarea normală. După cum a fost discutat în Capitolul 77, tiroxina

Tabelul 73-1 Consumul energetic în diverse tipuri de activitate fizică în cazul unui bărbat cu greutatea de 70 de kilograme

Tip de activitate	Calorii pe oră
Somn	65
Treaz, repaus, clinostatism	77
Poziție șezând, repaus	100
Poziție ortostatică, repaus	105
Îmbrăcare și dezbrăcare	118
Dactilografiere rapidă	140
Mers în ritm lent (4,2 km pe oră)	200
Tâmplărie, prelucrarea metalelor, vopsit industrial	240
Prelucrarea lemnului cu fierăstrăul	480
Înot	500
Alergare (8,5 km pe oră)	570
Urcare în ritm rapid a scărilor	1100

După date compilate de Profesor M.S. Rose.

crește ratele reacțiilor chimice din multe celule ale organismului și, astfel, crește rata metabolică. Capacitatea de adaptare a glandei tiroide – care constă în creșterea secreției în condiții de temperaturi scăzute și diminuarea secreției în condiții de temperaturi ridicate – contribuie la diferențele în ceea ce privește RMB între indivizii care locuiesc în diferite regiuni geografice. De exemplu, indivizii care locuiesc în regiunile arctice au valori ale RMB cu 10-20% mai mari decât locuitorii regiunilor tropicale.

Hormonul sexual masculin crește rata metabolică. Testosteronul, hormonul sexual masculin, poate determina creșterea ratei metabolice cu 10-15%. Hormonii sexuali feminini pot determina o creștere modestă a RMB, dar de obicei această creștere este nesemnificativă. Efectul hormonului sexual masculin este în mare măsură legat de efectul său anabolizant de mărire a masei musculaturii scheletice.

Hormonul de creștere determină mărirea ratei metabolice. Hormonul de creștere poate determina mărirea ratei metabolice prin stimularea metabolismului celular și prin creșterea masei musculaturii scheletice. La adulții cu deficit de hormon de creștere, terapia de substituție cu hormon de creștere recombinat induce o creștere a ratei metabolice bazale cu aproximativ 20%.

Febra crește rata metabolică. Febra, indiferent de cauză, accelerează reacțiile chimice ale organismului în medie cu aproximativ 120% pentru fiecare creștere de 10°C a temperaturii. Acest aspect este detaliat în Capitolul 74.

Somnul reduce rata metabolică. În timpul somnului, rata metabolică scade cu 10-15% din valoarea normală. Aceasta este urmarea a doi factori principali: (1) scăderea tonusului musculaturii scheletice în timpul somnului și (2) reducerea activității sistemului nervos central.

Malnutriția scade rata metabolică. Malnutriția de lungă durată poate scădea cu 20-30% rata metabolică, probabil din cauza lipsei substanțelor nutritive la nivel celular. În etapele finale ale multor afecțiuni, inaniția asociată bolii determină o reducere marcată a ratei metabolice, în asemenea măsură încât temperatura corporală poate scădea cu câteva grade cu puțin timp înaintea decesului.

Energia consumată în activitățile fizice

Factorul care determină cea mai importantă creștere a ratei metabolice este activitatea fizică intensă. Episoade scurte de contracție musculară maximală ale unui singur mușchi pot elibera timp de câteva secunde o cantitate de căldură de până la 100 de ori mai mare decât cea eliberată de mușchiul aflat în repaus. La nivelul întregului corp, efortul muscular maximal poate determina timp de câteva secunde creșterea globală a producerii de căldură de către organism la o valoare de aproximativ 50 de ori mai mare decât cea normală, sau de 20 de ori mai mare decât valoarea normală în cazul unui efort fizic susținut depus de un individ bine antrenat.

Tabelul 73-1 prezintă consumul de energie în diverse tipuri de activități fizice pentru un bărbat obișnuit cu greutatea de 70 de kilograme. Din cauza variabilității interindividuale considerabile a nivelului de activitate fizică, această componentă a consumului energetic reprezintă cea mai importantă cauză a diferențelor de aport caloric necesar pentru menținerea balanței energetice. Totuși, în țările industrializate unde există în general o abundență de produse alimentare, iar nivelul de activitate fizică este scăzut, aportul caloric depășește adesea consumul energetic, iar surplusul de energie este depozitat în principal sub formă de lipide. Aceasta subliniază importanța menținerii unui nivel adecvat de activitate fizică pentru a preveni apariția excesului de rezerve adipoase și a obezității.

Chiar și în cazul indivizilor sedentari cu efort fizic/activitate zilnică redusă sau complet absentă, o cantitate semnificativă de energie este consumată pentru activitatea fizică spontană necesară menținerii tonusului muscular și a posturii corpului, precum și pentru alte activități care nu implică efort, de exemplu starea de frământare și lipsa de astâmpăr. Împreună, aceste activități care nu implică efort reprezintă aproximativ 7% din consumul energetic zilnic al unui individ.

Energia utilizată pentru prelucrarea alimentelor – efectul termogen al substanțelor nutritive

După ingestia unei mese, rata metabolică crește ca urmare a diferitelor reacții chimice asociate cu digestia, absorbția și depozitarea substanțelor nutritive în organism. Acest fenomen se numește *efectul termogen al substanțelor nutritive* deoarece procesele menționate mai sus necesită energie și generează căldură.

După ingestia unei mese bogate în carbohidrați sau lipide, rata metabolică crește de obicei cu aproximativ 4%. Totuși, după o masă care conține cantități mari de proteine, rata metabolică începe să crească în decurs de o oră, atingând o valoare maximă cu 30% mai mare decât valoarea normală, care se menține timp de 3-12 ore. Acest efect al proteinelor asupra ratei metabolice se numește *acțiune dinamică specifică a proteinelor*. Efectul termogen al substanțelor nutritive reprezintă aproximativ 8% din consumul energetic total zilnic al multor persoane.

Energia consumată pentru termogeneza netremurândă – rolul stimulării simpatice

Deși activitatea fizică și efectul termogen al substanțelor nutritive determină eliberare de căldură, aceste mecanisme nu au ca scop principal reglarea temperaturii corpului. Frisonul reprezintă o modalitate specifică de producere a căldurii prin creșterea activității musculare ca răspuns la expunerea la temperaturi scăzute, așa cum se specifică în Capitolul 74. Un alt mecanism, *termogeneza netremurândă*, poate de asemenea genera căldură ca răspuns la expunerea la temperaturi scăzute. Acest tip de termogeneză este stimulat de activarea sistemului nervos simpatic, care are drept consecință eliberarea de norepinefrină și epinefrină, acestea determinând creșterea activității metabolice și a termogenezei.

În anumite tipuri de țesut adipos, numite *adipozitate brună*, stimularea sistemului nervos simpatic determină eliberarea unor cantități foarte mari de căldură. Adipocitele acestui tip de țesut adipos conțin un număr mare de mitocondrii și numeroase globule lipidice mici în locul unei singure globule lipidice mari. La nivelul acestor celule, fosforilarea oxidativă care are loc în mitocondrii este în mare măsură „necuplată". Altfel spus, atunci când celulele sunt stimulate de nervii simpatici, mitocondriile produc cantități mari de căldură și aproape deloc ATP, astfel încât aproape întreaga energie produsă pe cale oxidativă se transformă imediat în căldură.

Nou-născuții au o cantitate semnificativă de adipozitate brună, iar stimularea simpatică maximală poate determina creșterea metabolismului cu peste 100%. Eficiența acestui tip de termogeneză la adult, care nu prezintă practic deloc țesut adipos brun, este probabil sub 15%, dar poate crește semnificativ după adaptarea la frig.

Termogeneza netremurândă poate avea și un efect de tampon împotriva obezității. Studii recente indică faptul că activitatea sistemului nervos simpatic este crescută la persoanele obeze care au în mod constant un aport caloric excesiv. Mecanismul responsabil de activarea simpatică în cazul persoanelor obeze nu este cunoscut, dar aceasta pare a fi mediată parțial prin efectele creșterii nivelurilor de leptină, care activează neuronii pro-opiomelanocortinici din hipotalamus. Stimularea simpatică, prin amplificarea termogenezei, contribuie la limitarea creșterii ponderale.

Bibliografie

Cannon B, Nedergaard J: Nonshivering thermogenesis and its adequate measurement in metabolic studies. J Exp Biol 214:242, 2011.

Chechi K, Carpentier AC, Richard D: Understanding the brown adipocyte as a contributor to energy homeostasis. Trends Endocrinol Metab 24:408, 2013.

Clapham JC: Central control of thermogenesis. Neuropharmacology 63:111, 2012.

Giralt M, Villarroya F: White, brown, beige/brite: different adipose cells for different functions? Endocrinology 154:2992, 2013.

Harper ME, Green K, Brand MD: The efficiency of cellular energy transduction and its implications for obesity. Annu Rev Nutr 28:13, 2008.

Harper ME, Seifert EL: Thyroid hormone effects on mitochondrial energetics. Thyroid 18:145, 2008.

Kim B: Thyroid hormone as a determinant of energy expenditure and the basal metabolic rate. Thyroid 18:141, 2008.

Morrison SF, Madden CJ, Tupone D: Central neural regulation of brown adipose tissue thermogenesis and energy expenditure. Cell Metab 19:741, 2014.

Morrison SF, Nakamura K, Madden CJ: Central control of thermogenesis in mammals. Exp Physiol 93:773, 2008.

Mullur R, Liu YY, Brent GA: Thyroid hormone regulation of metabolism. Physiol Rev 94:355, 2014.

Peirce V, Carobbio S, Vidal-Puig A: The different shades of fat. Nature 510:76, 2014.

Silva JE: Thermogenic mechanisms and their hormonal regulation. Physiol Rev 86:435, 2006.

van Marken Lichtenbelt WD, Schrauwen P: Implications of nonshivering thermogenesis for energy balance regulation in humans. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 301:R285, 2011.

Viscarra JA, Ortiz RM: Cellular mechanisms regulating fuel metabolism in mammals: role of adipose tissue and lipids during prolonged food deprivation. Metabolism 62:889, 2013.



Temperatura corporală, termoreglarea și febra

VALORILE NORMALE ALE TEMPERATURII CORPORALE

Temperatura centrală și temperatura cutanată. Temperatura la nivelul țesuturilor profunde ale organismului – „centrul" corpului – rămâne aproape constantă, cu o variație de ±0,6°C (±1°F), exceptând cazul în care este prezentă o afecțiune febrilă. Astfel, o persoană complet dezbrăcată expusă la temperaturi ambientale scăzute de 12,7°C (55°F) sau la temperaturi crescute de 54,4°C (130°F) în aer *uscat,* își menține aproape constantă temperatura centrală. Mecanismele de reglare a temperaturii corporale reprezintă un sistem de control excelent proiectat. Capitolul de față prezintă modul de funcționare al acestui sistem atât în condiții fiziologice, cât și în condiții patologice.

Temperatura cutanată, spre deosebire de *temperatura centrală,* crește și scade în funcție de temperatura mediului ambiant. Temperatura cutanată este importantă pentru capacitatea tegumentelor de a degaja căldură în mediul ambiental.

Valoarea normală a temperaturii centrale. Nu există o singură valoare a temperaturii centrale care să poată fi considerată normală, deoarece determinările efectuate la un număr mare de persoane sănătoase au arătat că există un *interval* de valori normale ale temperaturii corporale prin măsurare orală, după cum se arată în **Figura 74-1,** de la sub 36°C (97°F) la peste 37,5°C (99,5°F). În general, se consideră că valoarea normală medie a temperaturii centrale se situează între 36,6°C și 37°C (98°F-98,6°F) în cazul măsurării orale, fiind cu 0,6°C (1°F) mai mare în cazul măsurării rectale.

Temperatura corpului crește în timpul efortului fizic și variază în funcție de valorile extreme ale temperaturii ambientale deoarece mecanismele de reglare a temperaturii nu sunt perfecte. În timpul efortului fizic intens, când la nivelul corpului se produc cantități mari de căldură, temperatura poate crește temporar până la valori de 38,3°C-40°C (101°F-104°F). Invers, în cazul expunerii la temperaturi ambientale extrem de scăzute, temperatura corporală poate să scadă sub 35,5°C (96°F).

CONTROLUL TEMPERATURII CORPORALE IMPLICĂ ASIGURAREA UNUI ECHILIBRU ÎNTRE TERMOGENEZĂ ȘI TERMOLIZĂ

Atunci când rata termogenezei din organism este mai mare decât rata termolizei, căldura se acumulează, iar temperatura corporală crește. Invers, atunci când termoliza este mai mare, scade atât căldura corpului, cât și temperatura corporală. Cea mai mare parte a acestui capitol vizează echilibrul dintre termogeneză și termoliză, precum și mecanismele prin care organismul controlează aceste procese.

TERMOGENEZA

Termogeneza reprezintă un efect secundar important al metabolismului. În Capitolul 73, care prezintă un rezumat al proceselor energetice ale organismului, sunt discutați diferiți factori care influențează rata producerii de căldură, numită *rata metabolică a organismului.* Cei mai importanți dintre acești factori sunt enumerați în continuare: (1) rata bazală a metabolismului tuturor celulelor organismului; (2) rata metabolică crescută prin activitate musculară, inclusiv contracțiile musculare produse prin frisoane; (3) metabolismul crescut prin efectul tiroxinei asupra celulelor (și, în măsură mai mică, prin efectul altor hormoni, precum hormonul de creștere și testosteronul); (4) metabolismul crescut prin efectul epinefrinei, norepinefrinei și al stimulării simpatice asupra celulelor; (5) metabolismul crescut prin intensificarea activității chimice la nivel celular, în special atunci când temperatura celulară crește; și (6) metabolismul crescut necesar pentru digestia, absorbția și depozitarea substanțelor nutritive (efectul termogen al substanțelor nutritive).

TERMOLIZA

Cea mai mare parte a căldurii produse în organism este generată la nivelul organelor profunde, în special în ficat, creier și inimă, dar și la nivelul mușchilor scheletici în timpul

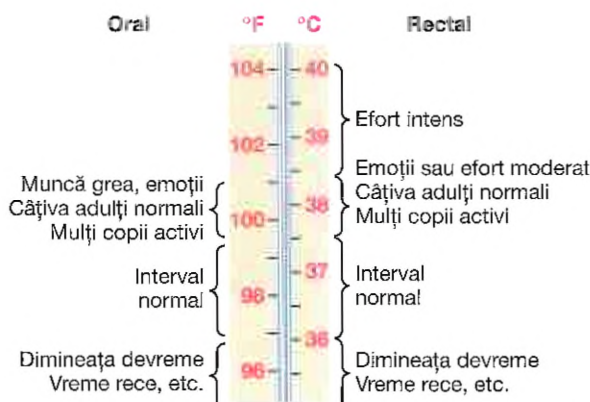


Figura 74-1. Intervalul estimativ al valorilor normale ale temperaturii centrale a corpului. (*Modificat după DuBois: EF. Springfield, IL: Charles C. Thomas, 1948.*)

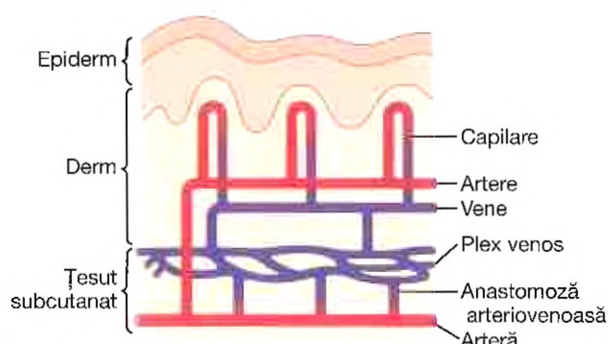


Figura 74-2. Circulația cutanată

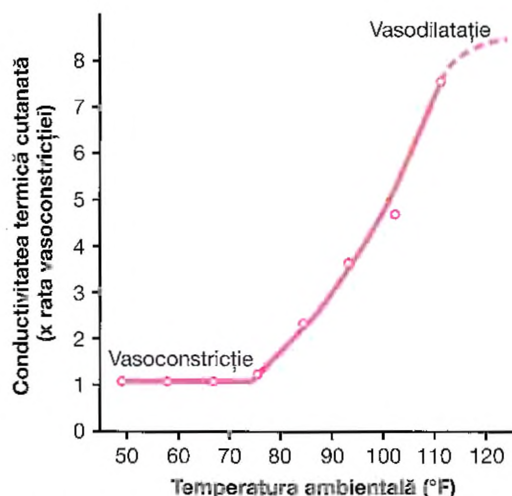


Figura 74-3. Efectul modificărilor temperaturii ambientale asupra conductivității termice din profunzimea corpului către suprafața cutanată. (*Modificat după Benzinger TH: Heat and Temperature Fundamentals of Medical Physiology. New York: Dowden, Hutchinson & Ross, 1980.*)

efortului fizic. Această căldură este ulterior transferată de la organele și țesuturile profunde la nivelul țesutului cutanat, de unde este degajată în aer și în mediul înconjurător. Prin urmare, rata termolizei este determinată aproape în întregime de doi factori: (1) viteza de conducere a căldurii de la locul de formare în interiorul organismului la nivelul tegumentului și (2) viteza de transfer a căldurii de la nivelul tegumentului în mediul ambiental. Pentru început se va prezenta sistemul care izolează mediul intern al organismului de suprafața cutanată.

Sistemul termoizolator al organismului

Tegumentul, țesutul subcutanat și mai ales țesutul adipos subcutanat constituie în ansamblu izolația termică a corpului. Țesutul adipos joacă un rol important deoarece prezintă o conductivitate termică *de trei ori mai mică* decât alte țesuturi. Dacă nu există un flux sangvin de la organele interne încălzite către tegumente, capacitatea termoizolatoare a organismului unei persoane normale sex masculin este egală cu aproximativ trei sferturi din capacitatea termoizolatoare a unui costum de haine obișnuit. În cazul femeilor, această termoizolație este chiar mai eficientă.

Termoizolația realizată de țesuturile subcutanate reprezintă un mijloc eficient de menținere a temperaturii centrale la valori normale, chiar dacă temperatura cutanată se poate apropia de temperatura ambientală.

Fluxul de sânge din interiorul organismului către tegumente asigură transferul de căldură

Vasele de sânge sunt prezente în abundență la nivel subcutanat. Un rol deosebit de important îl are un plex venos care primește sânge din capilarele cutanate. Acesta este ilustrat în **Figura 74-2.** La nivelul celor mai expuse zone ale corpului – mâinile, picioarele și urechile – plexul venos este alimentat cu sânge și direct din arterele mici prin *anastomoze arteriovenoase* cu un strat muscular bine dezvoltat.

Rata fluxului sangvin prin plexul venos cutanat poate prezenta variații considerabile, de la un nivel puțin peste zero până la 30% din debitul cardiac total. O rată crescută a fluxului sangvin cutanat determină creșterea eficienței termoconducției din interiorul organismului spre tegumente, în timp ce reducerea ratei fluxului sangvin cutanat determină scăderea termoconducției la niveluri foarte mici.

În **Figura 74-3** este prezentat efectul cantitativ al temperaturii aerului ambiental asupra termoconducției din interiorul corpului spre suprafața cutanată și apoi conducția în aer, indicând o creștere de aproximativ opt ori a termoconducției între starea de vasoconstricție maximală și starea de vasodilatație maximală.

În concluzie, tegumentul reprezintă un *sistem termoradiant controlat* și eficient, iar fluxul sangvin cutanat este un mecanism extrem de eficient de transfer al căldurii din interiorul organismului către tegument.

Controlul sistemului nervos simpatic asupra termoconducției cutanate. Termoconducția cutanată prin fluxul sangvin este controlată de gradul vasoconstricției arteriolelor și anastomozelor arteriovenoase care aprovizionează cu sânge plexul venos cutanat. Această vasoconstricție este controlată aproape în întregime de sistemul nervos simpatic ca răspuns la modificările temperaturii centrale a organismului și

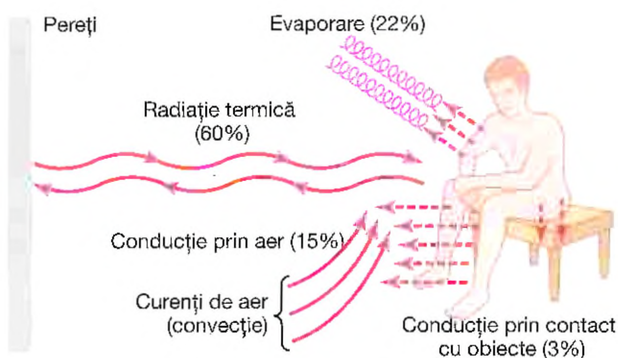


Figura 74-4. Mecanismele termolitice ale corpului uman.

la modificările temperaturii ambientale. Acest aspect va fi discutat ulterior în capitolul de față, în secțiunea referitoare la controlul hipotalamic al temperaturii corporale.

Mecanismele fizice de bază ale termolizei cutanate

În **Figura 74-4** sunt ilustrate diferitele modalități prin care căldura este degajată de la nivel cutanat în mediul înconjurător. Acestea includ *radiația, conducția* și *evaporarea,* și sunt prezentate în cele ce urmează.

Radiația implică pierdere de căldură sub formă de radiații infraroșii. După cum se arată în **Figura 74-4,** la o persoană completă dezbrăcată aflată în poziție șezândă într-o încăpere cu temperatura normală, aproximativ 60% din termoliză se produce prin radiație.

Majoritatea radiației infraroșii (un tip de radiație electromagnetică) generată de căldura corpului are lungimi de undă de 5-20 micrometri, de 10-30 de ori mai mari decât lungimile de undă ale razelor de lumină. Toate obiectele care au o temperatură mai mare de zero absolut emit astfel de radiație. Corpul uman radiază unde infraroșii în toate direcțiile. De asemenea, pereții încăperilor și alte obiecte radiază unde infraroșii asupra corpului uman. Dacă temperatura corpului este mai mare decât temperatura mediului ambiental, cantitatea de căldură radiată dinspre corp în mediul înconjurător este mai mare decât cantitatea de căldură radiată asupra corpului.

Termoliza prin conducție are loc prin contactul direct cu un obiect. După cum reiese din **Figura 74-4,** în mod normal se pierd doar cantități minime de căldură, aproximativ 3%, prin conducție directă de pe suprafața tegumentului prin contactul cu *obiecte solide,* precum scaunul sau patul. Însă pierderea de căldură prin *conducție prin aer* reprezintă o proporție considerabilă a termolizei (aproximativ 15%) chiar și în condiții normale.

Trebuie reiterat că de fapt căldura reprezintă energia cinetică a mișcării moleculare, iar moleculele care alcătuiesc tegumentul se află într-o permanentă mișcare vibratorie. Cea mai mare parte a energiei acestei mișcări poate fi transferată aerului dacă temperatura lui este mai scăzută decât temperatura tegumentului, crescând astfel viteza de mișcare a moleculelor aerului. Odată ce temperatura aerului din vecinătatea tegumentului devine egală cu temperatura cutanată, termoliza pe această cale încetează, deoarece în acest moment o cantitate egală de căldură este transferată din aer către corp. Prin urmare, conducția termică de la nivelul corpului în aer este autolimitată, cu excepția cazului în care *aerul încălzit se îndepărtează de tegument,* astfel încât noi curenți de aer mai rece vin în contact cu tegumentul, fenomen numit *convecție termică.*

Termoliza prin convecție este urmarea circulației aerului. Căldura de la nivelul tegumentului este inițial transferată aerului prin *conducție* și apoi îndepărtată prin curenți de convecție.

Un grad redus de convecție există aproape întotdeauna în jurul corpului din cauza tendinței aerului adiacent tegumentului de a se ridica în urma încălzirii. Prin urmare, la o persoană complet dezbrăcată, aflată în poziție șezândă într-o încăpere confortabilă, fără circulație aerică, aproximativ 15% din termoliză se produce prin conducție în aer și apoi prin curenți de convecție care îndepărtează căldura de corp.

Efectul răcoritor al vântului. În urma expunerii la vânt, stratul de aer aflat imediat adiacent tegumentului este înlocuit mult mai rapid decât în mod normal, iar termoliza prin convecție crește corespunzător. Efectul răcoritor al vântului cu viteză scăzută este aproximativ egal cu *rădăcina pătrată din viteza vântului.* De exemplu, efectul răcoritor este de aproximativ două ori mai mare în cazul unui curent de aer cu viteza de 6,4 kilometri pe oră decât în cazul unui curent de aer cu viteza de 1,6 kilometri pe oră.

Conducția și convecția căldurii în cazul unei persoane scufundate în apă. Apa are o termoconductibilitate de câteva mii de ori mai mare decât aerul, astfel încât fiecare picătură de apă adiacentă tegumentului poate absorbi cantități mult mai mari de căldură decât cele absorbite de aer. De asemenea, termoconducția prin apă este mult mai mare comparativ cu cea prin aer. Așadar, corpul nu poate încălzi un strat fin de apă adiacent pentru a crea un „perimetru izolator" așa cum se întâmplă în cazul aerului. În consecință, rata termolizei în apă este de obicei de multe ori mai mare decât rata termolizei în aer dacă temperatura apei este mai scăzută decât temperatura corporală.

Evaporarea. Prin evaporarea apei de pe suprafața corpului se pierd 0,58 Calorii (kilocalorii) de căldură pentru fiecare gram de apă evaporată. Chiar și în absența sudorației, apa se evaporă *insensibil* la nivelul tegumentelor și plămânilor, cu o rată de aproximativ 600-700 ml/zi. Această evaporare insensibilă determină o pierdere continuă de căldură cu o rată de 16-19 Calorii pe oră. Evaporarea insensibilă a apei prin tegumente și plămâni nu poate fi controlată în sensul reglării temperaturii corporale, deoarece se produce ca urmare a difuziunii continue a moleculelor de apă prin suprafețele cutanate și respiratorii. Totuși, termoliza prin *evaporarea sudorației* poate fi controlată prin reglarea ratei de sudorație, subiect care va fi discutat ulterior în acest capitol.

Evaporarea este un mecanism de răcorire necesar în cazul unor temperaturi ambientale foarte ridicate. Atât timp cât temperatura cutanată este mai mare decât temperatura mediului ambiental, termoliza prin radiație și conducție poate avea loc. Totuși, atunci când temperatura mediului înconjurător este mai ridicată decât temperatura cutanată, în loc să piardă căldură, corpul primește căldură prin radiație și conducție. În aceste condiții, *singura modalitate prin care corpul poate elimina căldura este evaporarea.*

Prin urmare, orice factor care împiedică evaporarea corespunzătoare atunci când temperatura ambientală este mai mare decât temperatura cutanată va determina creșterea temperaturii interne a corpului. Acest fenomen se întâlnește ocazional la persoanele cu absență congenitală a glandelor sudoripare. Astfel de persoane pot tolera temperaturile scăzute la fel ca indivizii normali, dar au un risc crescut de hipertermie fatală dacă locuiesc în zonele tropicale, deoarece în lipsa sistemului răcoritor al evaporării, creșterea temperaturii corporale nu poate fi prevenită atunci când temperatura aerului este mai mare decât cea a corpului.

Îmbrăcămintea reduce termoliza prin conducție și convecție. Îmbrăcămintea reține aerul în apropierea tegumentului, crescând în acest fel grosimea așa-numitului *strat intim* de aer adiacent tegumentului și scăzând totodată fluxul curenților de convecție. Consecutiv, rata termolizei prin conducție și convecție este semnificativ redusă. Un costum de haine obișnuit scade rata termolizei la jumătate din valoarea acesteia în cazul unei persoane complet dezbrăcate, iar îmbrăcămintea de tip arctic poate reduce termoliza până la o șesime.

Aproximativ jumătate din căldura transmisă de la tegumente către îmbrăcăminte este radiată prin haine în loc să fie condusă de-a lungul spațiului dintre ele. Prin urmare, căptușirea interiorului hainelor cu un strat subțire de aur, care reflectă căldura radiată înapoi spre corp, îmbunătățește semnificativ proprietățile izolatoare ale hainelor. Prin folosirea acestei metode, greutatea îmbrăcămintei folosite în regiunile arctice poate fi redusă la jumătate.

Eficiența hainelor în ceea ce privește menținerea temperaturii corporale se pierde aproape complet atunci când îmbrăcămintea se udă, deoarece termoconductibilitatea crescută a apei mărește rata de transfer a căldurii prin haine de cel puțin 20 de ori. Așadar, unul dintre cei mai importanți factori în protejarea corpului împotriva frigului în zonele arctice este menținerea uscată a hainelor. Într-adevăr, supraîncălzirea, chiar temporară, trebuie evitată deoarece sudorația scade semnificativ eficiența hainelor ca izolator termic.

Sudorația și reglarea acesteia de către sistemul nervos autonom

Stimularea ariei preoptice din hipotalamusul anterior fie electric, fie prin căldură excesivă, determină sudorație. Impulsurile nervoase generate în această arie sunt transmise pe căi autonome către măduva spinării și apoi prin nervi simpatici către tegumentul întregului corp.

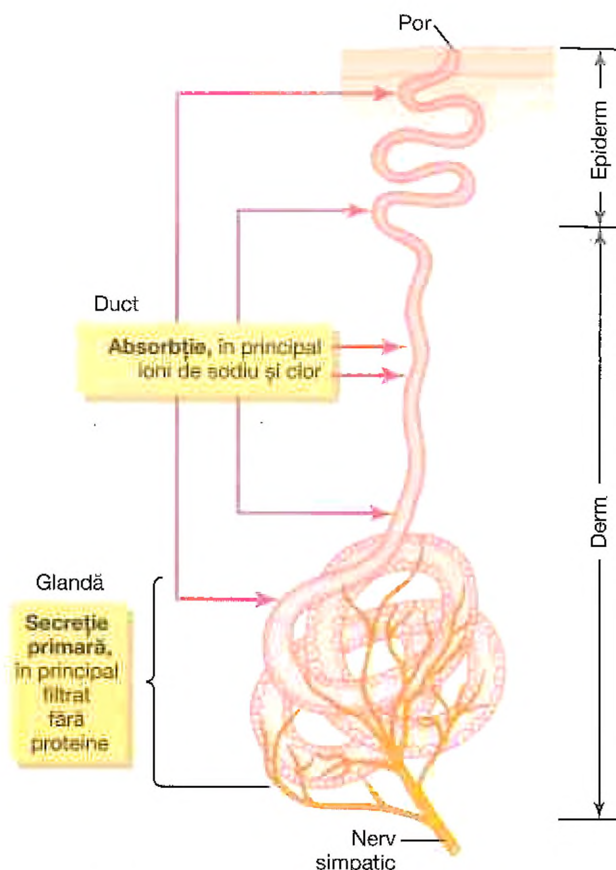


Figura 74-5. Glandă sudoripară inervată de un nerv simpatic care secretă acetilcolină. Glanda propriu-zisă produce o *secreție primară fără conținut proteic,* dar electroliții sunt reabsorbiți în mare parte la nivelul ductului, rezultatul fiind o secreție apoasă, diluată.

După cum a fost menționat în cadrul prezentării sistemului autonom din Capitolul 61, glandele sudoripare sunt inervate de fibre nervoase *colinergice* (fibre care secretă acetilcolină, dar care se găsesc în nervii simpatici alături de fibrele adrenergice). De asemenea, glandele sudoripare pot fi stimulate într-o oarecare măsură și de epinefrina sau norepinefrina din sângele circulant, deși aceste glande nu prezintă inervație adrenergică. Acest mecanism este important în timpul efortului fizic, când acești hormoni sunt secretați de către glandele medulosuprarenale, iar corpul trebuie să degaje cantitățile excesive de căldură produse de activitatea musculară.

Mecanismul secreției sudorale. După cum se poate observa în **Figura 74-5,** glanda sudoripară este o structură tubulară formată din două părți: (1) o *porțiune răsucită* situată subdermic, profund, care produce secreția sudorală, și (2) o *porțiune ductală* care străbate dermul și epidermul și se deschide la suprafața tegumentului. Ca și cazul altor glande, porțiunea secretorie a glandei sudoripare produce un lichid numit *secreție primară* sau *secreție precursoare*; concentrațiile constituenților acestui lichid sunt apoi modificate pe măsură ce lichidul străbate ductul.

Secreția precursoare reprezintă un produs de secreție activă al celulelor epiteliale care căptușesc porțiunea răsucită a glandei sudoripare. Secreția este stimulată de terminațiile colinergice ale fibrelor nervoase simpatice de la nivelul sau din apropierea celulelor glandulare.

Compoziția secreției precursoare este similară cu cea a plasmei, însă nu conține proteine plasmatice. Concentrația sodiului este de aproximativ 142 mEq/l, iar cea a clorului este de aproximativ 104 mEq/l, celelalte substanțe plasmatice găsindu-se în concentrații mult mai scăzute. Pe măsură ce străbate porțiunea ductală a glandei, soluția precursoare este modificată prin reabsorbția celei mai mari părți a ionilor de sodiu și clor. Gradul acestei reabsorbții depinde de rata sudorației.

În cazul stimulării ușoare a glandelor sudoripare, lichidul precursor străbate ductul în ritm lent. Astfel, ionii de sodiu și de clor sunt reabsorbiți aproape complet, iar concentrația fiecăruia scade până la 5 mEq/l. Ca urmare, presiunea osmotică a secreției sudorale scade la un nivel atât de mic încât cea mai mare parte a apei va fi de asemenea reabsorbită, rezultatul fiind concentrarea celorlalți constituenți. Așadar, în cazul unor rate de sudorație scăzute, concentrațiile unor constituenți precum ureea, acidul lactic și potasiul, sunt foarte mari.

Invers, atunci când glandele sudoripare sunt stimulate intens de către sistemul nervos simpatic, se produc cantități mari de secreție precursoare, iar la nivelul ductului se va absorbi doar puțin peste jumătate din cantitatea de clorură de sodiu; astfel, concentrațiile ionilor de sodiu și clor (la o persoană *neaclimatizată*) ajung la un maxim de 50-60 mEq/l, adică ușor mai scăzute decât jumătate din concentrațiile lor plasmatice. Mai mult, secreția sudorală străbate ductele glandulare atât de rapid încât este reabsorbită doar o cantitate mică de apă. Prin urmare, concentrațiile celorlalți constituenți dizolvați în secreția sudorală sunt doar moderat crescute; concentrația ureei este de 2 ori mai mare decât cea plasmatică, concentrația acidului lactic de aproximativ 4 ori, iar concentrația potasiului de aproximativ 1,2 ori.

Atunci când o persoană nu este aclimatizată la temperaturi ridicate, prin secreția sudorală se poate pierde o cantitate semnificativă de clorură de sodiu. După aclimatizare, pierderile de electroliți sunt mult mai reduse, în pofida creșterii capacității de sudorație.

Aclimatizarea la temperaturi ridicate a mecanismului sudorației – rolul aldosteronului. Deși un individ obișnuit, neaclimatizat, produce rareori mai mult de 1 litru de secreție sudorală pe oră, după expunerea la temperaturi ambientale ridicate timp de 1-6 săptămâni, secreția sudorală devine profuză și poate ajunge până la 2-3 l/oră. Evaporarea unei cantități atât de mari de secreție sudorală produce o rată a termolizei *de 10 ori mai mare* decât rata bazală normală a termogenezei. Această eficiență mărită a mecanismului sudorației este urmarea unei modificări la nivelul celulelor glandelor sudorale care are ca rezultat creșterea capacității sudorale a acestora.

De asemenea, aclimatizarea se asociază cu o scădere suplimentară a concentrației de clorură de sodiu din secreția sudorală, ceea ce permite o conservare mai bună a rezervelor de sare ale organismului. Acest efect este în principal consecința *creșterii secreției de aldosteron* de către glandele corticosuprarenale, determinată de scăderea ușoară a concentrației de clorură de sodiu în lichidul extracelular și în plasmă. O persoană *neaclimatizată* cu o secreție sudorală profuză pierde adesea 15-30 grame de sare pe zi, în primele zile. După 4-6 săptămâni de aclimatizare, pierderea ajunge de obicei la 3-5 g/zi.

Termoliza prin tahipnee

Multe animale au o capacitate scăzută de termoliză prin suprafața corporală din două motive: (1) suprafața corporală este acoperită de obicei cu blană și (2) majoritatea animalelor inferioare nu prezintă glande sudoripare la nivelul tegumentului, ceea ce împiedică termoliza prin evaporare de la nivel cutanat. Multe animale folosesc un alt mecanism de disipare a căldurii, *tahipneea*.

Tahipneea este „declanșată" de centrii termoreglatori din creier. Altfel spus, atunci când sângele se supraîncălzește, hipotalamusul inițiază semnale neurogene pentru a scădea temperatura corporală. Unul dintre aceste semnale declanșează tahipneea. Procesul tahipneizant este controlat de un *centru tahipneizant* asociat centrului respirator pneumotaxic localizat la nivelul punții.

Prin tahipneizare, animalul inspiră și expiră în ritm rapid, iar astfel cantități mari de aer proaspăt din mediul exterior ajung în contact cu segmentele superioare ale căilor respiratorii. Acest mecanism produce răcirea sângelui din mucoasa căilor respiratorii prin evaporarea apei de pe suprafețele mucoase, în special prin evaporarea salivei de la nivelul limbii. Totuși, tahipneea nu determină creșterea ventilației alveolare peste necesarul menținerii în limite normale a gazelor din sânge, deoarece fiecare respirație este extrem de superficială; prin urmare, cea mai mare parte a aerului care pătrunde în alveole este aer din spațiul mort respirator, provenit în principal din trahee și nu din atmosferă.

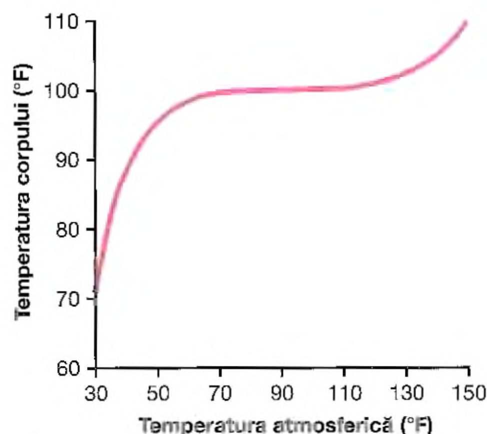


Figura 74-6. Efectul temperaturilor atmosferice înalte și scăzute, cu durata de câteva ore, în condiții de mediu cu aer uscat, asupra temperaturii „centrale" interne a organismului. Se observă că temperatura internă a organismului rămâne stabilă în pofida variațiilor importante ale temperaturii atmosferice.

REGLAREA TEMPERATURII CORPULUI – ROLUL HIPOTALAMUSULUI

Figura 74-6 prezintă modificarea temperaturii „centrale" a corpului la o persoană complet dezbrăcată, după câteva ore de expunere într-un mediu cu aer *uscat* cu temperaturi variind între -1,1°C și 71,1°C (30°F-160°F). Dimensiunile exacte ale acestei curbe depind de mișcarea aerului, de umiditatea lui și chiar de natura mediului înconjurător. În general, o persoană complet dezbrăcată aflată într-un mediu cu aer uscat cu temperaturi între 12,7°C și 54,4°C (55°F-130°F) își poate menține o valoare normală a temperaturii centrale cuprinsă între 36,1°C- 37,7°C (97°F-100°F).

Temperatura corpului este reglată aproape în întregime prin mecanisme nervoase de tip feedback și aproape toate aceste mecanisme implică *centrii termoreglatori* situați în *hipotalamus.* Pentru ca aceste mecanisme de tip feedback să poată funcționa, este necesară existența unor senzori termici în măsură să sesizeze creșterea sau scăderea prea mare a temperaturii corporale.

ROLUL ARIEI PREOPTICE DIN HIPOTALAMUSUL ANTERIOR ÎN DETECTAREA TERMOSTATICĂ A TEMPERATURII

La nivelul ariei preoptice din hipotalamusul anterior există un număr mare de neuroni sensibili la căldură și aproape de trei ori mai puțini neuroni sensibili la frig. Se presupune că acești neuroni funcționează ca senzori termici în controlul temperaturii corpului. Neuronii sensibili la căldură își măresc de 2-10 ori rata de descărcare ca răspuns la o creștere a temperaturii corporale de 10°C. În schimb, neuronii sensibili la frig își cresc rata de descărcare atunci când temperatura corpului scade.

Când aria preoptică este încălzită, la nivelul întregii suprafețe tegumentare se produce o secreție sudorală profuză, iar vasele de sânge cutanate se dilată semnificativ. Aceasta este o reacție imediată de termoliză, menită a readuce temperatura corporală către valorile normale. În plus, termogeneza suplimentară este inhibată. Prin urmare, este evident că aria preoptică din hipotalamusul anterior are rol de centru termostatic de control al temperaturii corpului.

DETECȚIA TEMPERATURII DE CĂTRE RECEPTORII DIN TEGUMENT ȘI ȚESUTURILE PROFUNDE ALE CORPULUI

Deși semnalele generate de receptorii termici de la nivelul hipotalamusului sunt foarte eficiente în controlul temperaturii corpului, receptorii localizați în alte părți ale corpului sunt de asemenea implicați în reglarea temperaturii corporale. Acest lucru este valabil în special în cazul termoreceptorilor din tegument și din câteva țesuturi profunde specifice ale organismului.

După cum a fost menționat în prezentarea receptorilor senzitivi în Capitolul 49, tegumentul conține atât receptori pentru *frig,* cât și receptori pentru *căldură.* Numărul receptorilor pentru frig este mult mai mare decât cel al receptorilor pentru căldură – de fapt, în unele zone cutanate receptorii pentru frig sunt chiar de 10 ori mai numeroși. Prin urmare, detecția periferică a temperaturii vizează în principal detectarea temperaturilor scăzute și a frigului și în mai mică măsură detectarea căldurii.

Cu toate că mecanismele moleculare ale detectării modificărilor de temperatură nu sunt complet înțelese, studii experimentale sugerează că *familia canalelor cationice cu potențial de receptor tranzitoriu,* care se găsesc în nervii somatosenzitivi și celulele epidermice, ar putea media sensibilitatea termică într-un interval larg de temperaturi cutanate.

Când întregul tegument al corpului este răcit, sunt declanșate imediat acțiuni reflexe care produc creșterea temperaturii corpului în mai multe moduri: (1) prin producerea unui stimul puternic pentru declanșarea frisoanelor, care determină creșterea ratei termogenezei; (2) prin inhibarea sudorației, dacă aceasta este deja prezentă; și (3) prin inducerea vasoconstricției cutanate pentru a diminua pierderea de căldură de la nivel cutanat.

Termoreceptorii profunzi din organism se găsesc în principal în *măduva spinării, viscerele abdominale* și în interiorul sau în vecinătatea *venelor mari* din etajul abdominal superior și torace. Acești receptori profunzi funcționează într-un mod diferit de receptorii cutanați deoarece ei sunt expuși temperaturii centrale a organismului și nu temperaturii de la suprafața corpului. Totuși, la fel ca termoreceptorii cutanați, termoreceptorii profunzi detectează în special frigul și mai puțin căldura. Probabil că atât receptorii cutanați cât și receptorii profunzi ai organismului au rolul de a preveni *hipotermia* – adică, de a preveni scăderea temperaturii corpului.

HIPOTALAMUSUL POSTERIOR INTEGREAZĂ SEMNALELE TERMOSENZITIVE CENTRALE ȘI PERIFERICE

Deși la nivelul receptorilor periferici iau naștere multe semnale termosenzitive, ele contribuie la controlul temperaturii corpului în principal prin intermediul hipotalamusului. Aria hipotalamică stimulată de aceste semnale este localizată bilateral în hipotalamusul posterior, aproximativ la nivelul corpilor mamilari. Semnalele termosenzitive din aria preoptică-hipotalamusul anterior sunt de asemenea transmise ariei din hipotalamusul posterior. La acest nivel, semnalele din aria preoptică și semnalele din celelalte părți ale corpului sunt integrate în scopul reglării reacțiilor termogene și termolitice din organism.

MECANISMELE NEURONALE EFECTOARE CARE SCAD SAU CRESC TEMPERATURA CORPORALĂ

Când centrii termoreglatori hipotalamici detectează o valoare a temperaturii corporale prea ridicată sau prea scăzută, ei declanșează reacțiile adecvate pentru scăderea temperaturii

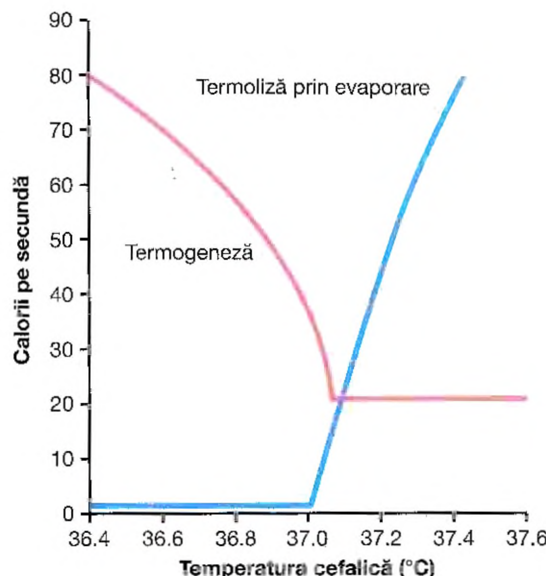


Figura 74-7. Efectul temperaturii hipotalamice asupra termolizei prin evaporare și asupra termogenezei determinată în special de activitatea musculară și frisoane. Graficul indică nivelul critic al temperaturii la care începe termoliza marcată și la care termogeneza atinge un nivel minim stabil.

sau pentru creșterea temperaturii. Aceste reacții sunt probabil deja cunoscute cititorului prin experiența personală, iar în cele ce urmează vor fi prezentate unele aspecte particulare.

Mecanismele care scad temperatura în cazul supraîncălzirii corpului

Sistemul de reglare a temperaturii corporale folosește trei mecanisme importante de diminuare a căldurii corpului atunci când temperatura corporală crește prea mult:

1. *Vasodilatația cutanată.* La nivelul întregii suprafețe cutanate se produce o dilatație marcată a vaselor de sânge. Această dilatație reprezintă consecința inhibării centrilor vasoconstrictori simpatici din hipotalamusul posterior. Vasodilatația maximală poate crește rata transferului căldurii către tegumente de până la opt ori.
2. *Sudorația.* Efectul de declanșare a sudorației ca urmare a creșterii temperaturii corporale este demonstrat de curba de culoare albastră din **Figura 74-7,** care indică o creștere bruscă a ratei termolizei prin evaporare determinată de apariția sudorației atunci când temperatura centrală a organismului depășește valoarea critică de 37°C (98,6°F). O creștere suplimentară a temperaturii corporale cu 1°C produce o sudorație capabilă de a elimina căldura cu o rată de 10 ori mai mare decât rata bazală a termogenezei.
3. *Reducerea termogenezei.* Mecanismele care determină termogeneză excesivă, precum frisoanele și termogeneza chimică, sunt puternic inhibate.

Mecanismele care cresc temperatura în cazul răcirii marcate a corpului

În cazul răcirii marcate a corpului, sistemul de reglare a temperaturii corporale inițiază reacțiile cu efect opus. Acestea sunt:

1. *Vasoconstricția cutanată.* Aceasta reprezintă urmarea stimulării centrilor simpatici din hipotalamusul posterior.
2. *Piloerecția.* Piloerecția înseamnă „ridicarea firelor de păr". Stimularea simpatică determină contracția mușchilor erectori ai firelor de păr atașați foliculilor piloși, realizând ridicarea firelor de păr în poziție verticală. Acest mecanism nu joacă un rol important la om, dar la multe animale ridicarea în poziție verticală a firelor de păr permite reținerea unui strat gros de „aer izolator" în apropierea tegumentului, astfel încât transferul de căldură către mediul înconjurător este semnificativ redus.
3. *Creșterea termogenezei (producerii de căldură).* Creșterea termogenezei în cadrul sistemelor metabolice se produce prin frisoane, stimulare simpatică a termogenezei și secreție de tiroxină. Aceste modalități de amplificare a termogenezei necesită o prezentare mai detaliată, după cum urmează.

Stimularea hipotalamică a frisonului. În porțiunea dorsomedială a hipotalamusului posterior în apropierea peretelui ventriculului III se află o arie denumită *centrul motor primar al frisonului.* În mod normal această arie este inhibată de impulsuri provenite de la centrul căldurii din aria preoptică-hipotalamusul anterior și stimulată de impulsuri care transmit senzația de frig provenite de la tegument și măduva spinării. Prin urmare, după cum reiese din creșterea bruscă a termogenezei (a se vedea curba de culoare roșie din **Figura 74-7**), acest centru este activat atunci când temperatura corpului scade chiar și cu o fracțiune de grad sub o valoare critică. După activare, el transmite impulsuri prin tracturi nervoase situate de o parte și de alta a trunchiului cerebral către cordoanele laterale ale măduvei spinării, care ajung în final la motoneuronii anteriori. Aceste impulsuri nu sunt ritmice și nu produc tremor muscular. În schimb, ele cresc tonusul mușchilor scheletici ai corpului prin stimularea motoneuronilor anteriori. Când tonusul depășește un anumit nivel critic, se declanșează frisonul. Acest fenomen se produce probabil ca urmare a oscilațiilor de tip feedback ale mecanismului reflex de întindere a fusului muscular, care este discutat în Capitolul 55. *În timpul frisonului cu intensitate maximă, termogeneza poate crește de patru până la cinci ori față de normal.*

Stimularea simpatică „chimică" a termogenezei. După cum se precizează în Capitolul 73, o creștere fie a stimulării simpatice, fie a nivelurilor plasmatice de norepinefrină și epinefrină determină o creștere imediată a ratei metabolismului celular. Acest fenomen se numește *termogeneză chimică* sau *termogeneză netremurândă.* Este determinat cel puțin parțial de capacitatea norepinefrinei și a epinefrinei de a *„decupla"* fosforilarea oxidativă, ceea ce înseamnă că surplusul de substanțe nutritive este oxidat, cu eliberare de energie sub formă de căldură, dar fără sinteză de adenozin trifosfat.

Ponderea termogenezei chimice la un animal depinde aproape direct proporțional de cantitatea de *adipozitate brună*

din țesuturile animalului respectiv. Adipocitele acestui tip de țesut adipos conțin un număr foarte mare de mitocondrii speciale la nivelul cărora are loc oxidarea necuplată, după cum s-a specificat în Capitolul 73. Adipozitatea brună prezintă o inervație simpatică bogată. Aceste fibre nervoase simpatice eliberează norepinefrină care stimulează expresia tisulară a *proteinei mitocondriale de decuplare* (numită și *termogenină*) și amplifică termogeneza.

Aclimatizarea afectează semnificativ intensitatea termogenezei chimice; la unele animale, precum șobolanii, care au fost expuse unui mediu rece timp de câteva săptămâni, se constată o creștere a termogenezei cu 100-500% în cazul expunerii bruște la frig, spre deosebire de animalele neaclimatizate la care creșterea este de trei ori mai mică. Amplificarea termogenezei asociază o creștere corespunzătoare a aportului alimentar.

La adulți, care nu prezintă aproape deloc adipozitate brună, termogeneza chimică determină rareori o creștere a ratei producerii de căldură cu mai mult de 10-15%. Totuși, în cazul sugarilor și copiilor mici, care *au* o cantități mici de adipozitate brună în regiunea interscapulară, termogeneza chimică poate crește rata producerii de căldură cu 100%, ceea ce reprezintă probabil un factor important în menținerea unei temperaturi corporale normale la nou-născuți.

Amplificarea secreției de tiroxină este, pe termen lung, o cauză a termogenezei crescute. Răcirea ariei preoptice-hipotalamus anterior crește de asemenea sinteza hipotalamică a unui hormon neurosecretor, *hormonul eliberator al tirotropinei.* Acest hormon este transportat prin sistemul venos portal hipotalamic la nivelul hipofizei anterioare, unde stimulează secreția de *tirotropină.*

La rândul ei, tirotropina stimulează secreția de tiroxină a glandei tiroide, după cum se precizează în Capitolul 77. Tiroxina activează proteina de decuplare și crește rata metabolismului celular la nivelul întregului organism, ceea ce reprezintă un alt mecanism de *termogeneză chimică.* Această creștere a metabolismului nu se produce imediat, ci necesită câteva săptămâni de expunere la frig pentru hipertrofierea glandei tiroide astfel încât să atingă noul nivel al secreției de tiroxină.

Expunerea animalelor la frig extrem timp de câteva săptămâni poate determina creșterea dimensiunilor glandei tiroide cu 20-40%. Totuși, la om, este rar întâlnită expunerea la temperaturi atât de scăzute precum cele la care animalele sunt frecvent expuse. De aceea încă nu se cunoaște importanța, din punct de vedere cantitativ, a mecanismului tiroidian în adaptarea la frig a omului.

Determinări izolate au arătat creșterea ratelor metabolice la personalul militar plasat timp de câteva luni în regiunile arctice; unii inuiți, populație indigenă din regiunile arctice din Alaska, Canada sau Groenlanda, au de asemenea rate metabolice bazale anormal de mari. Mai mult, efectul stimulator continuu al frigului asupra glandei tiroide ar putea explica incidența mult mai mare a gușei toxice la persoanele care locuiesc în regiuni cu climat rece comparativ cu persoanele care locuiesc în regiuni cu climat cald.

CONCEPTUL DE „PRAG" ÎN TERMOREGLARE

În exemplul din **Figura 74-7** se observă că la o valoare critică a temperaturii centrale de aproximativ 37,1°C (98,8°F), apar modificări semnificative ale ratelor termolizei și termogenezei. La temperaturi care depășesc această valoare, rata termolizei este mai mare decât rata termogenezei, astfel încât temperatura corpului scade și se apropie de valoarea de 37,1°C. La temperaturi situate sub această valoare, rata termogenezei este mai mare decât rata termolizei, iar temperatura corpului crește și se apropie de valoarea de 37,1°C. Acest nivel critic de temperatură se numește „pragul" mecanismului de control al temperaturii – altfel spus, toate mecanismele termoreglării încearcă în permanență să readucă temperatura corporală la acest nivel prag.

Randamentul termoreglării. După cum a fost discutat în Capitolul 1, randamentul reprezintă o măsură a eficienței unui sistem de control. În cazul sistemului de control al temperaturii corporale, este important ca temperatura centrală să prezinte variații cât mai mici, chiar dacă temperatura mediului ambiental se modifică semnificativ de la o zi la alta sau chiar de la o oră la alta. *Randamentul* termoreglării este egal cu raportul dintre modificarea temperaturii ambientale și modificarea temperaturii centrale a corpului minus 1,0 (pentru formulă, consultați Capitolul 1). Experimentele au arătat faptul că, la om, pentru fiecare modificare de 25°C-30°C a temperaturii ambientale se produce o modificare a temperaturii corporale de aproximativ 1°C. Prin urmare, randamentul global al sistemului termoreglator este în medie de aproximativ 27 (28/1,0 - 1,0 = 27), ceea ce reprezintă o valoare foarte mare

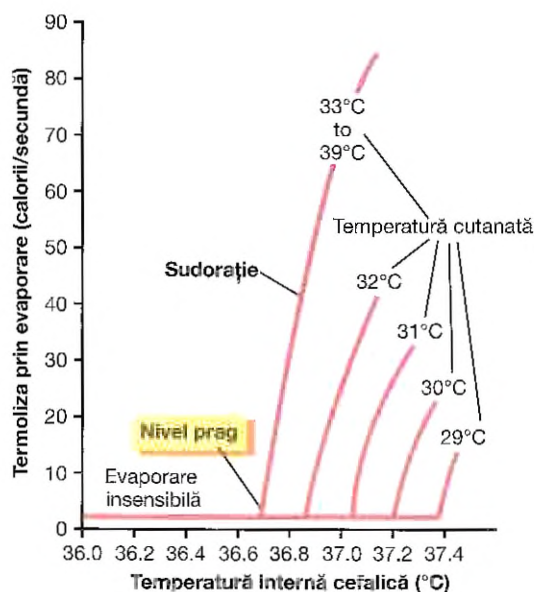


Figura 74-8. Efectul variațiilor temperaturii interne cefalice asupra ratei de termoliză prin evaporare. Se remarcă faptul că nivelul prag de la care începe sudorația este determinat de temperatura cutanată. (*Prin amabilitatea Dr. T.H. Benzinger.*)

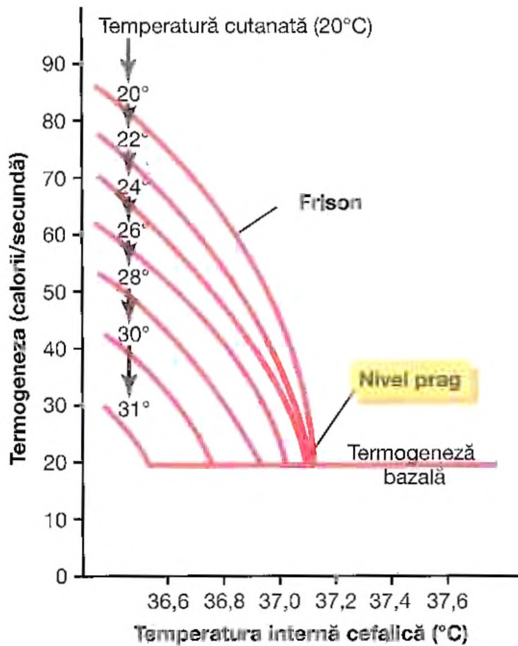


Figura 74-9. Efectul variațiilor temperaturii cefalice interne asupra ratei termogenezei. De remarcat faptul că nivelul prag al declanșării frisonului este determinat de temperatura cutanată. (*Prin amabilitatea Dr. T.H. Benzinger.*)

pentru un sistem biologic de control (prin comparație, sistemul baroreceptor de control al tensiunii arteriale are un randament <2).

Temperatura cutanată poate modifica ușor pragul termoreglării

Pragul critic de temperatură al hipotalamusului de la care începe sudorația și sub care se declanșează frisonul este determinat în principal de gradul de activitate a receptorilor pentru căldură din aria preoptică-hipotalamus anterior. Totuși, semnalele termice provenite din regiunile periferice ale corpului, în special de la tegument și anumite țesuturi profunde ale organismului (măduva spinării și viscerele abdominale), contribuie de asemenea la reglarea temperaturii corporale, chiar dacă în mică măsură. Dar cum anume contribuie? Răspunsul este că acestea alterează pragul centrului hipotalamic de control al temperaturii. Acest efect este ilustrat în **Figurile 74-8** și **74-9.**

Figura 74-8 prezintă efectul diferitelor valori ale temperaturi cutanate asupra nivelului prag de sudorație, arătând că nivelul pragului crește pe măsură ce temperatura cutanată scade. Astfel, în cazul persoanei prezentate în această figură, pragul hipotalamic a crescut de la valoarea de 36,7°C, când temperatura cutanată era mai mare de 33°C, la valoarea de 37,4°C, când temperatura cutanată a scăzut la 29°C. Prin urmare, când temperatura cutanată era mare, sudorația a început la o valoare mai mare a temperaturii hipotalamice decât atunci când temperatura cutanată era scăzută. Se poate deduce cu ușurință valoarea unui astfel de sistem, deoarece este important ca sudorația să fie inhibată atunci când temperatura cutanată este scăzută; în caz contrar, efectul combinat al temperaturii cutanate scăzute și al sudorației ar determina o pierdere prea mare de căldură din organism.

Un efect similar se produce în cazul frisonului, după se observă în **Figura 73-9.** Anume, scăderea temperaturii cutanate activează pragul hipotalamic al frisonului chiar dacă temperatura hipotalamică are o valoare spre limita superioară a intervalului normal. Din nou, se poate deduce utilitatea sistemului de control, deoarece o temperatură cutanată scăzută ar determina rapid deprimarea marcată a temperaturii corporale dacă termogeneza nu s-ar intensifica. Astfel, scăderea temperaturii cutanate „anticipează" și previne de fapt o scădere a temperaturii interne a corpului.
Figura 74-9.

CONTROLUL COMPORTAMENTAL AL TEMPERATURII CORPORALE

Pe lângă mecanismele involuntare de reglare a temperaturii corporale, organismul dispune de încă un mecanism, chiar mai puternic, pentru controlul temperaturii: *controlul comportamental al temperaturii corporale.*

Ori de câte ori temperatura internă a corpului crește prea mut, semnalele provenite din ariile cerebrale implicate în controlul temperaturii declanșează o senzație psihică de supraîncălzire. Invers, atunci când temperatura corporală scade prea mult, semnalele de la nivel tegumentar și probabil și de nivelul unor receptori profunzi creează senzația de frig. Prin urmare, individul va produce modificările ambientale adecvate pentru restabilirea confortului termic, precum mutarea într-o încăpere încălzită sau purtarea unor haine termoizolatoare în sezonul rece. Controlul comportamental al temperaturii este un sistem termoreglator mult mai puternic decât ar fi recunoscut în trecut majoritatea fiziologilor. De fapt, el reprezintă singurul mecanism cu adevărat eficient de control al temperaturii corporale în mediile extrem de reci.

Reflexele termocutanate locale

Plasarea unui picior sub o lampă incinsă pentru o scurtă perioadă de timp determină *vasodilatație locală* și un grad mic de *sudorație locală*. Invers, plasarea unui picior în apă rece produce vasoconstricție locală și oprirea sudorației locale. Aceste reacții sunt consecința acțiunii directe a temperaturii asupra vaselor de sânge și a reflexelor medulare locale, în cadrul cărora semnalele sunt conduse de la receptorii cutanați către măduva spinării și înapoi la aceeași zonă cutanată și la glandele sudoripare anexe. Intensitatea acestor reacții locale este controlată suplimentar de termostatul cerebral, astfel încât efectul lor global este proporțional cu *produsul* dintre semnalul termoreglator hipotalamic și semnalul local. Astfel de reflexe previn schimbul excesiv de căldură în cazul răcirii sau încălzirii localizate a anumitor zone ale corpului.

Reglarea temperaturii interne a corpului este afectată în cazul secționării măduvei spinării. După secționarea măduvei spinării la nivel cervical deasupra locului în care nervii simpatici părăsesc măduva spinării, reglarea

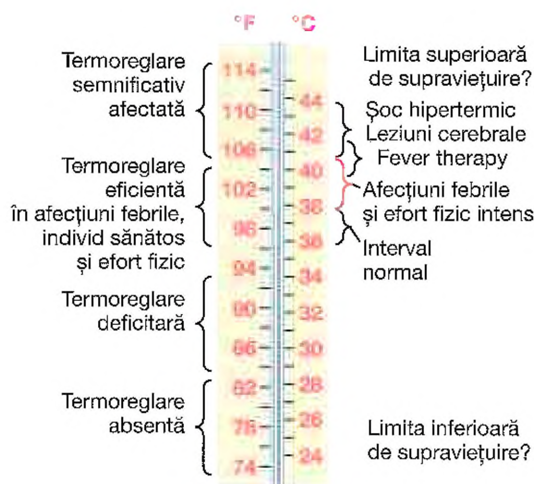


Figura 74-10. Temperatura corporală în diferite situații. (*Modificat după DuBois EF: Fever. Springfield, IL: Charles C. Thomas, 1948.*)

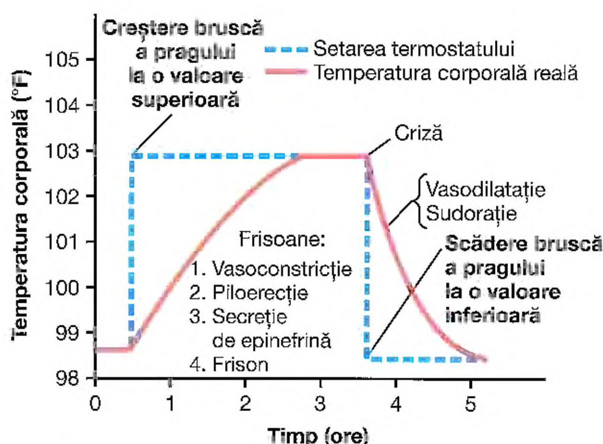


Figura 74-11. Efectele modificării pragului centrului termoreglator hipotalamic.

temperaturii corporale devine deficitară deoarece hipotalamusul nu mai poate controla fluxul sangvin cutanat și gradul de sudorație în nicio regiune a corpului. Acest lucru este valabil chiar dacă reflexele termice locale care își au originea la nivelul receptorilor cutanați, medulari și intraabdominali sunt încă intacte. Aceste reflexe sunt extrem de reduse ca intensitate în comparație cu sistemul termoreglator hipotalamic.

În cazul persoanelor cu secțiune medulară, temperatura corporală trebuie reglată în principal prin răspunsul psihic al individului la senzațiile de rece și cald din regiunea cefalică – cu alte cuvinte, prin controlul comportamental al îmbrăcămintei și prin mutarea într-o încăpere călduroasă sau răcoroasă.

ANOMALII ALE TERMOREGLĂRII

FEBRA

Febra, care reprezintă o valoare a temperaturii corporale situată deasupra intervalului normal, poate fi determinată de anomalii cerebrale sau de substanțe toxice care afectează centrii termoreglatori. Unele cauze ale febrei (precum și ale scăderii temperaturii corporale) sunt prezentate în **Figura 74-10.** Acestea includ infecții bacteriene sau virale, tumori cerebrale și condiții de mediu care pot provoca șoc hipertermic.

Resetarea centrului termoreglator hipotalamic în afecțiunile febrile – efectul substanțelor pirogene

Multe proteine, produși de degradare a proteinelor și alte substanțe, în special toxine lipopolizaharidice eliberate din membranele celulare ale bacteriilor, pot determina creșterea pragului termostatului hipotalamic. Substanțele care prezintă acest efect se numesc *substanțe pirogene.*

Substanțele pirogene produse de bacteriile toxice sau cele eliberate din țesuturile degenerative ale organismului produc febra din cursul afecțiunilor corespunzătoare. Atunci când pragul centrului termoreglator hipotalamic depășește valoarea normală, sunt activate toate mecanismele de creștere a temperaturii corporale, inclusiv conservarea căldurii și intensificarea termogenezei. În interval de câteva ore de la creșterea pragului, temperatura corporală se apropie de asemenea de această valoare, după cum este ilustrat în **Figura 74-11.**

Mecanismul de acțiune al substanțelor pirogene în producerea febrei – rolul citokinelor. Experimentele efectuate la animale au arătat faptul că unele substanțe pirogene injectate în hipotalamus pot acționa direct și imediat asupra centrului termoreglator hipotalamic, crescând pragul. Alte substanțe pirogene acționează indirect, iar efectele lor apar cu o latență de câteva ore. Acest lucru este caracteristic pentru multe substanțe pirogene bacteriene, în special pentru *endotoxinele* bacteriilor gram-negative.

Bacteriile sau produșii de degradare bacteriană prezenți în țesuturi sau în sânge sunt *fagocitate de leucocitele sangvine, macrofagele tisulare* și de *limfocitele killer granulare.* Toate aceste celule digeră produșii bacterieni și apoi eliberează citokine, un grup eterogen de molecule de semnalizare de natură proteică implicate în răspunsul imun natural și dobândit. Una dintre cele mai importante citokine implicate în producerea febrei este *interleukina-1 (IL-1),* numită și *pirogen leucocitar* sau *piogen endogen.* IL-1 este eliberată din macrofage în lichidele organismului și, odată ajunsă la nivelul hipotalamusului, activează aproape imediat procesele pirogene, uneori determinând o creștere semnificativă a temperaturii corporale în doar 8-10 minute. *Chiar a zecea-milioana parte dintr-un gram de endotoxină lipopolizaharidică* bacteriană, acționând în mod conjugat cu leucocitele circulante, macrofagele tisulare și limfocitele killer, poate determina apariția febrei. Cantitatea de IL-1 sintetizată ca răspuns la prezența lipopolizaharidului și care poate induce febră este de numai câteva nanograme.

Câteva experimente au sugerat că IL-1 produce febră prin inducerea inițială a sintezei unei prostaglandine, în special a prostaglandinei E_2, sau a unei substanțe similare, care acționează la nivel hipotalamic declanșând reacția febrilă.

Blocarea sintezei prostaglandinelor prin administrarea de medicamente conduce la abolirea febrei sau cel puțin la reducerea ei. De fapt, aceasta ar putea fi explicația pentru modul în care aspirina determină scăderea febrei, deoarece aspirina blochează formarea de prostaglandine din acidul arahidonic. Medicamentele care reduc febra, precum aspirina, se numesc *antipiretice*.

Febra produsă de leziunile cerebrale. În timpul intervențiilor neurochirurgicale în regiunea hipotalamusului, aproape întotdeauna apare febră severă; efectul opus, hipotermia, apare rareori, ceea ce demonstrează atât eficiența mecanismelor hipotalamice termoreglatoare, cât și ușurința prin care anomaliile hipotalamusului pot modifica pragul termoreglării. O altă afecțiune care produce adesea o creștere prelungită a temperaturii este comprimarea hipotalamusului de către o formațiune tumorală cerebrală.

Caracteristicile stărilor febrile

Frisonul. Atunci când pragul centrului hipotalamic termoreglator se modifică brusc de la nivelul normal la un nivel mai înalt (ca urmare a distrugerilor tisulare, substanțelor pirogene sau a deshidratării), sunt necesare de obicei câteva ore pentru ca temperatura corporală să atingă noul prag termic.

Figura 74-11 prezintă efectul creșterii bruște a pragului termic la valoarea de 39,4°C (103°F). Deoarece temperatura sângelui este mai scăzută decât valoarea pragului centrului hipotalamic termoreglator, se declanșează mecanismele obișnuite care determină creșterea temperaturii corporale. În această perioadă, individul prezintă frisoane și are o senzație intensă de frig, deși temperatura corporală ar putea fi deja peste valoarea normală. De asemenea, tegumentele sunt reci din cauza vasoconstricției, iar individul tremură. Frisoanele pot continua până când temperatura corpului atinge pragul hipotalamic de 39,4°C (103°F). Ulterior, individul nu mai prezintă frisoane și nu are nici senzație de frig, nici de cald. Atât timp cât factorul care a determinat creșterea pragului centrului hipotalamic termoreglator persistă, temperatura corpului este reglată mai mult sau mai puțin în modul obișnuit, dar la un nivel al pragului termic mai ridicat.

Faza critică sau „flush-ul". Dacă factorul care a determinat creșterea temperaturii este îndepărtat, pragul centrului hipotalamic termoreglator va scădea – probabil chiar la nivelul normal, după cum se arată în **Figura 74-11.** În acest caz, temperatura corpului este încă de 39,4°C (103°F), dar hipotalamusul încearcă să o readucă la 37°C (98,6°F). Această situație este asemănătoare cu supraîncălzirea ariei preoptice-hipotalamus anterior, care determină sudorație intensă și încălzirea bruscă a tegumentului ca urmare a vasodilatației cutanate. Această schimbare bruscă a situației în cursul unei stări febrile este cunoscută sub numele de „faza critică" sau „flush" (congestie cutanată). Înaintea descoperirii antibioticelor, faza critică era așteptată cu nerăbdare deoarece, după producerea ei, medicii se așteptau ca temperatura pacientului să scadă în scurt timp.

Șocul hipertermic

Limita superioară a temperaturii aerului care poate fi tolerată de om depinde în mare măsură de umiditatea aerului. Dacă aerul este uscat și există curenți de convecție suficienți care să permită o evaporare rapidă, omul poate tolera o temperatură a aerului de 54,4°C (130°F) timp de câteva ore. În schimb, când umiditatea aerului este de 100% sau când corpul se află în apă, temperatura corporală începe să crească dacă temperatura ambientală crește peste 34,4°C (94°F). În cazul în care individul depune un efort fizic intens, *temperatura ambientală* critică la care este posibil să apară șoc hipertermic poate fi de numai 29,4°C-32,2°C (85°F-90°F).

Atunci când temperatura corpului crește peste o valoare critică, între 40,5°C și 42,2°C (105°F-108°F), este posibil să se instaleze *șocul hipertermic*. Simptomatologia include amețeală, tulburări digestive acompaniate uneori de vărsătură, uneori delir, și în cele din urmă pierderea stării de conștiență dacă temperatura corporală nu este readusă la normal. Aceste simptome sunt adesea exacerbate de existența unui oarecare grad de *șoc circulator* cauzat de pierderile masive de lichide și electroliți prin sudorație.

Hiperpirexia este de asemenea extrem de nocivă pentru țesuturile organismului, în special pentru creier, și provoacă multe dintre consecințele fiziopatologice. De fapt, chiar și câteva minute de temperatură corporală foarte ridicată pot fi uneori fatale. Din acest motiv, mulți specialiști recomandă instituirea imediată a tratamentului prin plasarea individului într-o baie de apă rece. Deoarece baia de apă rece induce adesea frisoane necontrolabile, cu creșterea considerabilă a ratei termogenezei, alți specialiști recomandă spălarea cu un burete cu apă rece sau pulverizarea de soluții răcoritoare, care ar reprezenta o metodă mai eficientă de scădere a temperaturii centrale a corpului.

Efectele nocive ale hipertermiei. Modificările patologice evidențiate în urma necropsiei unei persoane decedate prin hiperpirexie includ hemoragii locale și degenerare parenchimatoasă a celulelor din întregul organism, dar în special de la nivel cerebral. Odată distruse, celulele neuronale nu mai pot fi înlocuite. De asemenea, leziunile de la nivelul ficatului, rinichilor și al altor organe pot fi în unele cazuri atât de severe, încât insuficiența unuia sau a mai multora dintre aceste organe să producă în cele din urmă decesul, uneori după câteva zile de la instalarea șocului hipertermic.

Aclimatizarea la căldură. La om, aclimatizarea la căldură poate fi extrem de importantă. Exemple de cazuri în care este necesară aclimatizarea sunt soldații care își efectuează stagiul militar în zonele tropicale și minerii care lucrează în minele de aur din Africa de Sud aflate la o adâncime de 3,2 kilometri, unde temperatura este apropiată de temperatura corpului, iar umiditatea ajunge la 100%. O persoană expusă la căldură câteva ore pe zi în timpul efectuării unei activități fizice de intensitate moderată va dezvolta toleranță la condițiile de căldură și umezeală în 1-3 săptămâni.

Unele dintre cele mai importante modificări fiziologice care apar în cursul acestui proces de aclimatizare sunt creșterea de aproximativ două ori a ratei maximale de sudorație, creșterea volumului plasmatic și scăderea pierderilor de sare prin sudorație și urină până aproape de valoarea zero; ultimele două efecte sunt urmarea creșterii secreției suprarenaliene de aldosteron.

Expunerea corpului la condiții de frig extrem

În lipsa tratamentului prompt, expunerea corpului uman la apă cu temperatură de îngheț timp de 20-30 de minute provoacă de obicei decesul prin stop cardiac sau fibrilație ventriculară. Anterior instalării decesului, temperatura internă a corpului este de aproximativ 25°C (77°F). Dacă victima este încălzită rapid prin aplicații externe de căldură, deseori viața acesteia poate fi salvată.

Dispariția termoreglării la temperaturi scăzute. După cum se observă în **Figura 74-10**, odată ce temperatura corpului a scăzut sub valoarea de aproximativ 29,4°C (85°F), capacitatea hipotalamusului de a regla temperatura este complet pierdută; ea este profund afectată chiar și în condițiile scăderii temperaturii corporale sub 34,4°C (94°F). Unul dintre motivele acestei reduceri a capacității de termoreglare a hipotalamusului este acela că rata termogenezei chimice de la nivel celular scade de aproape două ori pentru fiecare scădere de 5,5°C (10°F) a temperaturii corporale. De asemenea, se instalează o stare de somnolență (urmată de comă), care deprimă activitatea mecanismelor termoreglatoare ale sistemului nervos central și împiedică declanșarea frisonului.

Degerătura. Atunci când corpul este expus la temperaturi extrem de scăzute, zonele superficiale pot îngheța, fenomen numit *degerătură*. Degerătura apare în special la nivelul lobilor urechilor și la nivelul degetelor mâinilor și picioarelor. Dacă înghețul a fost suficient de puternic pentru a determina formarea extensivă de cristale de gheață în celule, se produc de obicei leziuni permanente, reprezentate de insuficiență circulatorie cronică și leziuni tisulare localizate. După dezghețare apare deseori cangrena, fiind necesară rezecția chirurgicală a zonelor afectate de degerătură.

Vasodilatația indusă de frig reprezintă ultima barieră împotriva degerăturii la temperaturi aproape de îngheț. Atunci când temperatura țesuturilor scade aproape de îngheț, se instalează paralizia musculaturii netede a pereților vasculari din cauza frigului și apare o vasodilatație bruscă, manifestată adesea prin congestie tegumentară. Acest mecanism previne apariția degerăturii printr-un aport de sânge cald la nivel cutanat. La om, acest mecanism este mai puțin dezvoltat decât la majoritatea animalelor care trăiesc permanent în condiții de frig.

Hipotermia artificială. Temperatura corporală poate fi scăzută cu ușurință prin administrarea inițială a unui sedativ puternic pentru a deprima reactivitatea centrului termoreglator hipotalamic, urmată de răcirea corpului cu gheață sau utilizând pături pentru răcire până când temperatura scade. Temperatura poate fi menținută la o valoare sub 32,2°C (90°F) timp de câteva zile până la o săptămână sau mai mult prin pulverizarea de apă rece sau alcool pe corp. Astfel de metode de răcire artificială au fost folosite în timpul intervențiilor chirurgicale la nivelul cordului pentru oprirea activității cardiace în mod artificial timp de mai multe minute. Acest grad de răcire nu determină leziuni tisulare, însă reduce ritmul cardiac și deprimă marcat metabolismul celular, astfel încât celulele să poată supraviețui în absența fluxului sangvin timp de 30 de minute până la peste 1 oră în cadrul intervențiilor chirurgicale.

Bibliografie

Chechi K, Carpentier AC, Richard D: Understanding the brown adipocyte as a contributor to energy homeostasis. Trends Endocrinol Metab 24:408, 2013.

Clapham JC: Central control of thermogenesis. Neuropharmacology 63:111, 2012.

Crandall CG, González-Alonso J: Cardiovascular function in the heat-stressed human. Acta Physiol (Oxf) 199:407, 2010.

González-Alonso J, Crandall CG, Johnson JM: The cardiovascular challenge of exercising in the heat. J Physiol 586:45, 2008.

Horowitz M: Matching the heart to heat-induced circulatory load: heat-acclimatory responses. News Physiol Sci 18:215, 2003.

Katschinski DM: On heat and cells and proteins. News Physiol Sci 19:11, 2004.

Leon LR, Helwig BG: Heat stroke: role of the systemic inflammatory response. J Appl Physiol 109:1980, 2010.

Morrison SF, Madden CJ, Tupone D: Central neural regulation of brown adipose tissue thermogenesis and energy expenditure. Cell Metab 19:741, 2014.

Mullur R, Liu YY, Brent GA: Thyroid hormone regulation of metabolism. Physiol Rev 94:355, 2014.

Nakamura K: Central circuitries for body temperature regulation and fever. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 301:R1207, 2011.

Patapoutian A, Peier AM, Story GM, Viswanath V: ThermoTRP channels and beyond: mechanisms of temperature sensation. Nat Rev Neurosci 4:529, 2003.

Romanovsky AA: Thermoregulation: some concepts have changed. Functional architecture of the thermoregulatory system. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 292:R37, 2007.

Schlader ZJ, Stannard SR, Mündel T: Human thermoregulatory behavior during rest and exercise—a prospective review. Physiol Behav 99:269, 2010.

Silva JE: Thermogenic mechanisms and their hormonal regulation. Physiol Rev 86:435, 2006.

Sladek CD, Johnson AK: Integration of thermal and osmotic regulation of water homeostasis: the role of TRPV channels. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 305:R669, 2013.

Tupone D, Madden CJ, Morrison SF: Autonomic regulation of brown adipose tissue thermogenesis in health and disease: potential clinical applications for altering BAT thermogenesis. Front Neurosci 8:14, 2014.

PARTEA

XIV

Endocrinologie și funcția de reproducere

CUPRINS



Introducere în endocrinologie

COORDONAREA FUNCȚIILOR ORGANISMULUI PRIN INTERMEDIUL MESAGERILOR CHIMICI

Numeroasele funcții ale celulelor, țesuturilor și organelor corpului sunt coordonate prin interacțiunea mai multor tipuri de sisteme de mesageri chimici:

1. *Neurotransmițătorii* sunt eliberați de terminațiile axonale ale neuronilor la nivelul joncțiunilor sinaptice și acționează local controlând funcțiile celulei nervoase.
2. *Hormonii endocrini* sunt eliberați de glande sau de celule specializate în circulația sangvină și influențează funcția celulelor țintă aflate la distanță de acestea.
3. *Hormonii neuroendocrini* sunt secretați de neuroni în circulație și influențează funcția celulelor țintă aflate la distanță de aceștia.
4. *Substanțele cu efect paracrin* sunt secretate de celule în spațiul extracelular și acționează asupra celulelor vecine de alt tip decât cele care le-au produs.
5. *Substanțele cu efect autocrin* sunt secretate de celule în spațiul extracelular și influențează funcția celulelor care le-au produs.
6. *Citokinele* sunt peptide secretate de celule în spațiul extracelular și pot acționa ca substanțe cu efect autocrin, substanțe cu efect paracrin, sau ca hormoni endocrini. Exemple de citokine sunt *interleukinele* și alte *limfokine* care sunt secretate de limfocitele ajutătoare (helper) și acționează asupra altor celule ale sistemului imunitar (a se vedea Capitolul 35). Hormonii de tip citokine (e.g., *leptina*) produși de adipocite sunt uneori numiți *adipokine*.

În următoarele capitole vor fi discutate în special sistemele hormonale endocrine și neuroendocrine, fără a uita că menținerea homeostaziei organismului este rezultatul interacțiunii multora dintre sistemele de semnalizare chimică. De exemplu, glandele medulosuprarenale și glanda hipofiză secretă hormoni în principal ca răspuns la diferiți stimuli nervoși. Celulele neuroendocrine, localizate în hipotalamus, au axoni care ajung la nivelul hipofizei posterioare și a eminenței mediane și secretă mai mulți neurohormoni, printre care *hormonul antidiuretic, oxitocina* și *hormonii hipofizotropi*, care controlează secreția hormonilor hipofizei anterioare.

Hormonii endocrini sunt transportați prin intermediul sistemului circulator către celule din întregul corp, inclusiv din sistemul nervos, unde în unele cazuri se leagă de receptori și declanșează numeroase reacții. Unii hormoni endocrini acționează asupra mai multor tipuri de celule din organism; de exemplu, *hormonul de creștere* (secretat de hipofiza anterioară) determină creșterea majorității țesuturilor, iar *tiroxina* (produsă de glanda tiroidă) amplifică viteza multor reacții chimice din aproape toate celulele organismului.

Alți hormoni acționează în principal la nivelul unor *țesuturi țintă* deoarece aceste țesuturi prezintă numeroși receptori pentru hormonii respectivi. De exemplu, *hormonul adrenocorticotrop* sintetizat de hipofiza anterioară stimulează în mod specific glanda corticosuprarenală, determinând secreția hormonilor corticosuprarenalieni, iar *hormonii ovarieni* acționează în principal asupra organelor genitale feminine și a caracterelor sexuale secundare feminine.

În **Figura75-1** este prezentată localizarea anatomică a principalelor glande și țesuturi endocrine, cu excepția placentei, care reprezintă o sursă suplimentară de hormoni sexuali. **Tabelul 75-1** oferă o privire de ansamblu asupra diferitelor sisteme hormonale și a celor mai importante acțiuni ale acestora.

Numeroasele sisteme hormonale joacă un rol esențial în reglarea majorității funcțiilor organismului, inclusiv metabolismul, creșterea și dezvoltarea, echilibrul hidroelectrolitic, reproducerea și comportamentul. De exemplu, în absența hormonului de creștere, o persoană ar rămâne de statură mică. În lipsa tiroxinei și triiodotironinei sintetizate de glanda tiroidă, aproape toate reacțiile chimice din organism s-ar desfășura mai lent, iar persoana respectivă ar deveni la rândul său mai înceată. În absența insulinei sintetizată în pancreas, celulele corpului ar avea o capacitate redusă de a utiliza glucidele din alimente pentru producerea de energie. Fără hormoni sexuali, dezvoltarea și funcțiile sexuale ar fi absente.

STRUCTURA CHIMICĂ A HORMONILOR ȘI SINTEZA ACESTORA

Există trei categorii generale de hormoni:

1. *Proteine și polipeptide*, incluzând hormonii secretați de hipofiza anterioară și hipofiza posterioară, de pancreas (insulina și glucagonul), de glandele paratiroide

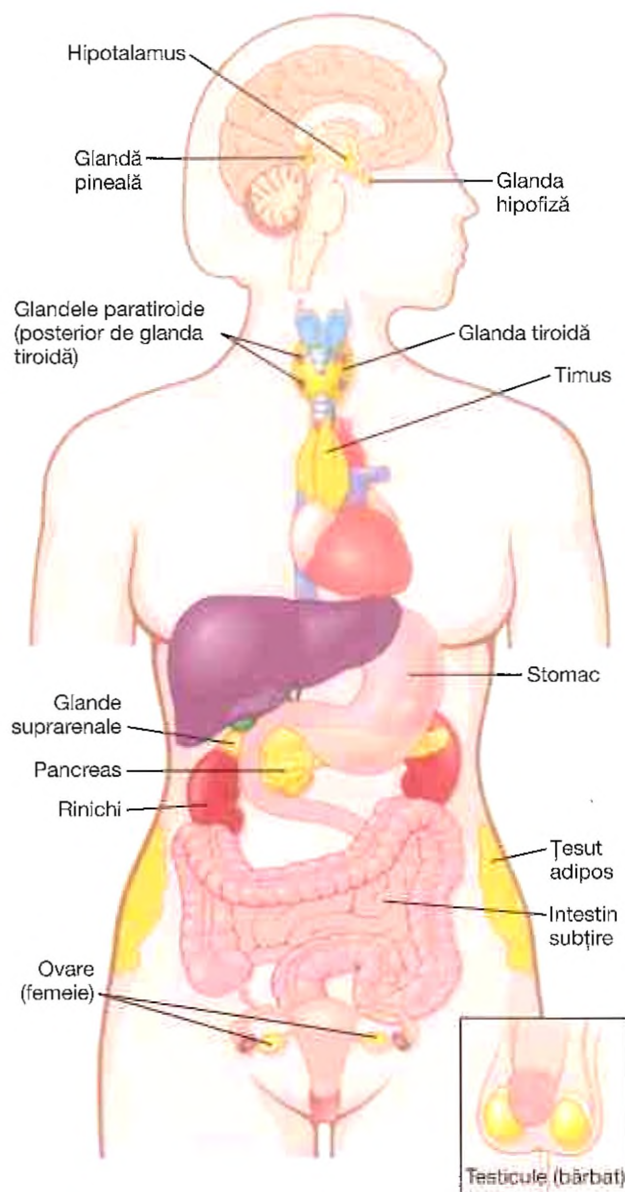


Figura 75-1. Localizarea anatomică a principalelor glande și țesuturi endocrine din corp.

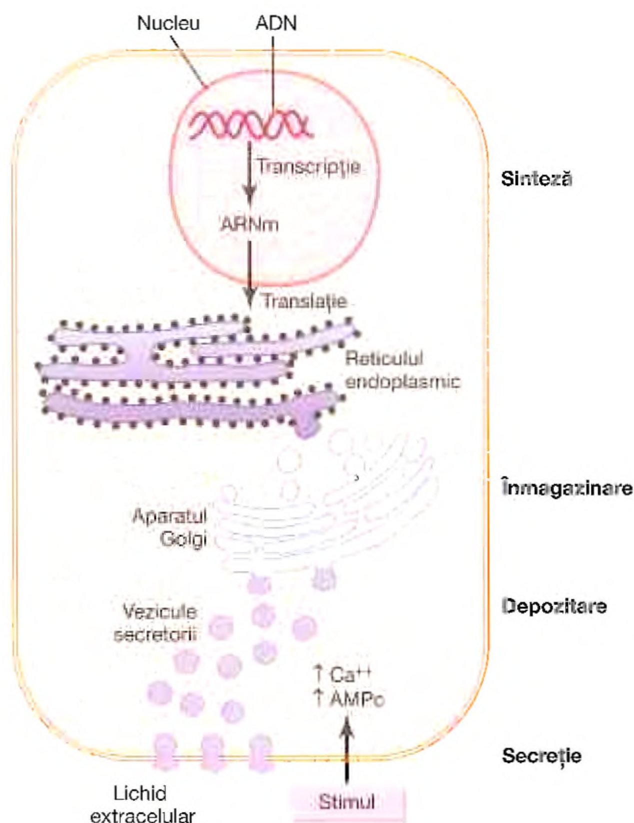


Figura 75-2. Sinteza și secreția hormonilor peptidici. Stimularea secreției hormonale implică adesea modificări ale concentrației intracelulare a calciului sau a adenozin monofosfatului ciclic (AMPc).

(parathormonul) și mulți alții (a se vedea **Tabelul 75-1**).

2. *Hormoni steroidieni* secretați de corticosuprarenală (cortizol și aldosteron), ovare (estrogen și progesteron), testicule (testosteron) și placentă (estrogen și progesteron).
3. *Derivați ai aminoacidului tirozină*, secretați de glanda tiroidă (tiroxină și triiodotironină) și medulosuprarenală (epinefrină și norepinefrină). Nu se cunosc hormoni cu structură polizaharidică sau de acid nucleic.

Hormonii polipeptidici și proteici sunt depozitați în vezicule secretorii până la momentul în care este necesară eliberarea lor. Majoritatea hormonilor din organism sunt polipeptide sau proteine. Acești hormoni variază în dimensiune de la peptide mici alcătuite din numai trei aminoacizi (hormonul de eliberare a tirotropinei) până la proteine compuse din aproape 200 de aminoacizi (hormonul de creștere și prolactina). În general, polipeptidele alcătuite din mai mult de 100 de aminoacizi sunt considerate *proteine*, iar cele alcătuite din mai puțin de 100 de aminoacizi sunt numite *peptide*.

Hormonii proteici și peptidici sunt sintetizați la nivelul capătului rugos al reticulului endoplasmic al diferitelor celule endocrine, într-o manieră similară sintezei majorității proteinelor (**Figura 75-2**). De obicei, hormonii sunt sintetizați inițial sub forma unor proteine de dimensiuni mari, inactive din punct de vedere biologic (*preprohormoni*). Preprohormonii suferă un proces de clivare în reticulul endoplasmic și dau naștere unor fragmente mai mici – *prohormonii*. Aceștia sunt transferați în aparatul Golgi unde sunt încorporați în vezicule secretorii. În cadrul acestui proces, enzimele din vezicule determină scindarea prohormonilor în hormoni de dimensiuni mai mici, activi biologic, și fragmente inactive. Veziculele sunt depozitate în citoplasmă, multe dintre ele fiind atașate de membrana celulară până în momentul în care este necesară eliberarea produșilor de secreție. Secreția hormonilor (precum și a fragmentelor inactive) are loc printr-un proces de fuzionare a veziculelor secretorii cu membrana celulară, conținutul

Tabelul 75-1 Glandele endocrine, hormonii și funcțiile și structura acestora

Glandă/Țesut	Hormoni	Funcții majore	Structură chimică
Hipotalamus (Capitolul 76)	Hormonul de eliberare a tirotropinei (TRH)	Stimulează secreția de tirotropină și prolactină	Peptid
	Hormonul de eliberare a corticotropinei (CRH)	Determină secreția de hormon adrenocorticotrop	Peptid
	Hormonul de eliberare a hormonului de creștere (GHRH)	Determină secreția hormonului de creștere	Peptid
	Hormonul de inhibare a hormonului de creștere (somatostatină)	Inhibă secreția hormonului de creștere	Peptid
	Hormonul de eliberare a gonadotropinelor (GNRH)	Determină eliberarea de hormon luteinizant și hormon foliculostimulant	
	Dopamina sau factorul de inhibare a prolactinei	Inhibă eliberarea de prolactină	Amină
Hipofiza anterioară (Capitolul 76)	Hormonul de creștere (GH)	Stimulează sinteza proteinelor și creșterea globală a majorității celulelor și țesuturilor	Peptid
	Tirotropina (TSH)	Stimulează sinteza și secreția hormonilor tiroidieni (tiroxină și triiodotironină)	Peptid
	Hormonul adrenocorticotrop (ACTH)	Stimulează sinteza și secreția hormonilor corticosuprarenalieni (cortizol, androgeni și aldosteron)	Peptid
	Prolactina	Induce dezvoltarea glandelor mamare la femeie și secreția lactată	Peptid
	Hormonul foliculostimulant (FHS)	Determină creșterea foliculilor ovarieni și maturarea spermatozoizilor la nivelul celulelor Sertoli testiculare	Peptid
	Hormonul luteinizant (LH)	Stimulează sinteza testosteronului la nivelul celulelor Leydig testiculare; stimulează ovulația, formarea corpului luteal și sinteza ovariană a estrogenilor și progesteronului	Peptid
Hipofiza posterioară (Capitolul 76)	Hormonul antidiuretic (ADH) (vasopresină)	Amplifică reabsorbția apei la nivel renal și determină vasoconstricție și creșterea tensiunii arteriale	Peptid
	Oxitocină	Stimulează ejecția laptelui din glandele mamare și contracțiile uterine	Peptid
Tiroidă (Capitolul 77)	Tiroxină (T_4) și triiodotironină (T_3)	Amplifică viteza reacțiilor chimice în majoritatea celulelor, determinând astfel creșterea ratei metabolismului	Amină
	Calcitonină	Determină depunerea calciului în oase și scade concentrația ionilor de calciu din lichidul extracelular	Peptid
Cortico-suprarenală (Capitolul 78)	Cortizol	Are multiple roluri în controlul metabolismului proteic, glucidic și lipidic; prezintă de asemenea efecte antiinflamatoare	Steroid
	Aldosteron	Crește, la nivel renal, reabsorbția sodiului, secreția de potasiu și ioni de hidrogen	Steroid
Medulo-suprarenală (Capitolul 61)	Norepinefrină, epinefrină	Efecte similare stimulării simpatice	Amină
Pancreas (Capitolul 79)	Insulină (celule β)	Stimulează pătrunderea glucozei în multe celule și astfel controlează metabolismul glucidic	Peptid
	Glucagon (celule α)	Amplifică la nivel hepatic sinteza și eliberarea glucozei în lichidele organismului	Peptid
Glande paratiroide (Capitolul 80)	Parathormon (PTH)	Controlează concentrația serică a ionilor de calciu prin creșterea absorbției calciului la nivel intestinal și renal precum și prin creșterea eliberării acestuia din oase	Peptid

Continuare

Tabelul 75-1 Glandele endocrine, hormonii și funcțiile și structura acestora (Continuare)

Glandă/Țesut	Hormoni	Funcții majore	Structură chimică
Testicule (Capitolul 81)	Testosteron	Stimulează dezvoltarea sistemului reproducător masculin și a caracterelor sexuale secundare masculine	Steroid
Ovare (Capitolul 82)	Estrogeni	Stimulează creșterea și dezvoltarea sistemului reproducător feminin, a glandelor mamare și a caracterelor sexuale secundare feminine	Steroid
	Progesteron	Stimulează secreția „laptelui uterin" de către glandele endometriale uterine și induce dezvoltarea aparatului secretor mamar	Steroid
Placentă (Capitolul 83)	Gonadotropină corionică umană (HCG)	Stimulează creșterea corpului luteal și secreția acestuia de estrogeni și progesteron	Peptid
	Somatomamotropină umană	Are probabil efect adjuvant în stimularea dezvoltării unor țesuturi fetale și a glandelor mamare materne	Peptid
	Estrogeni	A se vedea acțiunile estrogenilor ovarieni	Steroid
	Progesteron	A se vedea acțiunile progesteronului ovarian	Steroid
Rinichi (Capitolul 26)	Renină	Catalizează conversia angiotensinogenului în angiotensină I (acțiune enzimatică)	Peptid
	1,25-Dihidroxicolecalciferol	Crește absorbția intestinală a calciului și mineralizarea osoasă	Steroid
	Eritropoietină	Crește producția de eritrocite	Peptid
Cord (Capitolul 22)	Peptid natriuretic atrial	Crește eliminarea renală de sodiu, scade tensiunea arterială	Peptid
Stomac (Capitolul 65)	Gastrină	Stimulează secreția de acid clorhidric a celulelor parietale gastrice	Peptid
Intestin subțire (Capitolul 65)	Secretină	Stimulează eliberarea din celulele pancreatice acinare de bicarbonat și apă	Peptid
	Colecistokinină (CCK)	Stimulează contracția vezicii biliare și eliberarea enzimelor pancreatice	Peptid
Adipocite (Capitolul 72)	Leptină	Inhibă apetitul, stimulează termogeneza	Peptid

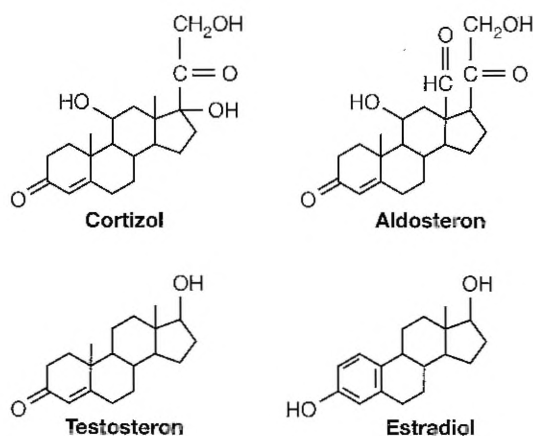


Figura 75-3. Structurile chimice ale unora dintre hormonii steroidieni.

granular fiind eliberat în lichidul interstițial sau direct în torentul sangvin prin *exocitoză*.

În multe cazuri, stimulul pentru exocitoză este reprezentat de creșterea concentrației calciului în citosol determinată de depolarizarea membranei plasmatice. Alteori, stimularea receptorilor de pe suprafața unei celule endocrine determină creșterea concentrației adenozin monofosfatului ciclic (AMPc) și activarea secundară a proteinkinazelor care inițiază secreția hormonală. Hormonii peptidici sunt solubili în apă, fapt care le permite să pătrundă cu ușurință în sistemul circulator, de unde sunt transportați către țesuturile țintă.

Hormonii steroidieni sunt sintetizați de regulă din colesterol și nu sunt depozitați. Structura chimică a hormonilor steroidieni este similară cu cea a colesterolului și în general acești hormoni sunt sintetizați pornind de la colesterol. Hormonii steroidieni sunt liposolubili și sunt alcătuiți din trei inele ciclohexanice și un inel ciclopentanic asociate într-o structură unitară (**Figura 75-3**).

Cu toate că depozitele de hormoni steroidieni din celulele endocrine producătoare de steroizi sunt extrem de reduse, stimularea acestor celule determină mobilizarea rapidă a unor cantități mari de esteri de colesterol din vacuolele citoplasmatice în vederea sintezei de steroizi. Cea mai mare parte a colesterolului din celulele producătoare de steroizi provine din plasmă, însă există și o sinteză intracelulară de novo. Deoarece steroizii prezintă o liposolubilitate crescută,

după ce sunt sintetizați aceștia traversează liber membrana celulară și pătrund în lichidul interstițial și apoi în circulație.

Hormonii cu structură de amină sunt derivați de tirozină. Cele două categorii de hormoni derivați ai tirozinei, hormonii tiroidieni și medulosuprarenalieni, se formează prin acțiunea enzimelor în compartimentul citoplasmatic al celulelor glandulare. Hormonii tiroidieni sunt sintetizați și depozitați în glanda tiroidă, fiind încorporați în macromoleculele unei proteine denumită *tiroglobulină*, care este depozitată în interiorul foliculilor de dimensiuni mari din tiroidă. Procesul de secreție hormonală constă în separarea aminelor de tiroglobulină și eliberarea hormonilor liberi în circulația sangvină. După ce pătrund în sânge, cea mai mare parte a hormonilor tiroidieni se leagă de proteine plasmatice, în special de *globulina de legare a tiroxinei*, care eliberează lent hormonii la nivelul țesuturilor țintă.

Epinefrina și norepinefrina sunt sintetizate în medulosuprarenală, care secretă în mod normal de aproximativ o cantitate de patru ori mai mare de epinefrină decât norepinefrină. Catecolaminele sunt înglobate în vezicule preformate și depozitate până la momentul secreției. Similar hormonilor proteici depozitați în granule de secreție, catecolaminele sunt eliberate din celulele medulosuprarenale prin exocitoză. Odată pătrunse în circulație, catecolaminele pot exista în plasmă sub formă liberă sau conjugate cu alte substanțe.

SECREȚIA, TRANSPORTUL ȘI ELIMINAREA DIN CIRCULAȚIE A HORMONILOR

Inițierea secreției hormonale după stimulare și durata de acțiune a diverșilor hormoni. Unii hormoni, precum norepinefrina și epinefrina, sunt secretați în câteva secunde de la momentul stimulării glandei, iar acțiunea lor este completă într-un interval de secunde sau minute; alți hormoni, precum tiroxina sau hormonul de creștere, pot necesita luni de zile până la exercitarea efectului complet. Astfel, fiecare hormon prezintă un debut al efectului și o durată de acțiune caracteristice – necesare pentru îndeplinirea funcției sale specifice.

Concentrația hormonilor în circulație și ratele secreției hormonale. Concentrațiile hormonale necesare pentru controlul majorității funcțiilor metabolice și endocrine sunt extrem de scăzute. Concentrațiile sangvine ale hormonilor variază între 1 picogram (care reprezintă a miliarda parte dintr-un gram) pe mililitru de sânge până un maxim de câteva micrograme (câteva milionimi de gram) pe mililitru de sânge. În mod similar, ratele de secreție a diferiților hormoni sunt foarte mici, măsurabile de obicei în micrograme sau miligrame pe zi. Se va vedea ulterior în acest capitol că în țesuturile țintă există mecanisme înalt specializate care permit ca aceste cantități minime de hormoni să exercite un control puternic asupra sistemelor fiziologice.

CONTROLUL SECREȚIEI HORMONALE PRIN MECANISM DE FEEDBACK

Mecanismul de feedback negativ împiedică activarea excesivă a sistemelor hormonale. Deși concentrațiile plasmatice ale multor hormoni variază ca răspuns la diferiți stimuli ce apar de-a lungul unei zile, toți hormonii studiați până în prezent se află sub un control strict. În majoritatea cazurilor, acest control este exercitat prin *mecanisme de feedback negativ* (descrise în Capitolul 1) care asigură un nivel adecvat al activității hormonale în țesuturile țintă. Secreția hormonală indusă de un stimul determină condiții sau produși care au tendința de a inhiba ulterior eliberarea hormonului. Cu alte cuvinte, hormonul (sau unul dintre produșii de metabolism ai acestuia) prezintă un efect de feedback negativ pentru a împiedica secreția hormonală excesivă sau hiperactivitatea la nivelul țesuturilor țintă.

Uneori, variabila controlată nu este rata de secreție a hormonului, ci gradul de activitate la nivelul țesuturilor țintă. Prin urmare, numai atunci când efectele asupra țesuturilor țintă ating un anumit nivel vor fi emise semnale de feedback către glanda endocrină, suficient de puternice încât să diminueze secreția ulterioară a hormonului. Reglarea hormonală prin feedback poate avea loc la orice nivel, inclusiv la nivelul etapelor de transcripție și translație genică din procesul de sinteză hormonală și la nivelul etapelor de procesare sau de eliberare a hormonilor depozitați.

Descărcări hormonale importante se pot declanșa prin mecanism de feedback pozitiv. În unele cazuri există un mecanism de *feedback pozitiv* prin care acțiunea biologică a unui hormon determină amplificarea secreției acestuia. Un exemplu de feedback pozitiv este eliberarea unei cantități mari de *hormon luteinizant* (LH), care apare ca urmare a efectului stimulator exercitat de estrogeni la nivelul hipofizei anterioare înaintea ovulației. LH-ul secretat acționează la nivelul ovarelor, stimulând secreția suplimentară de estrogeni care la rândul lor amplifică secreția de LH. Procesul continuă până când concentrația de LH atinge o valoare adecvată, secreția hormonală fiind controlată ulterior prin mecanismul tipic de feedback negativ.

Eliberarea hormonilor este caracterizată de variații ciclice. Controlul secreției hormonale prin mecanismul de feedback negativ și pozitiv este dublat de variații periodice ale eliberării hormonale dependente de schimbările de anotimp, de diferitele stadii ale dezvoltării și maturizării, de ciclul nictemeral sau de somn. De exemplu, secreția de hormon de creștere este semnificativ crescută în stadiile inițiale ale somnului, dar se reduce în cele tardive. În multe situații, aceste variații ciclice ale secreției hormonale sunt urmarea modificărilor în activitatea mecanismelor neurologice implicate în controlul eliberării hormonale.

TRANSPORTUL HORMONILOR ÎN SÂNGE

Hormonii hidrosolubili (peptide și catecolamine) se dizolvă în plasmă și sunt transportați de la locul de sinteză la țesuturile țintă, unde traversează liber prin peretele capilar ajungând în lichidul interstițial și în cele din urmă la celulele țintă.

Spre deosebire de aceștia, *hormonii steroidieni și tiroidieni* circulă în sânge în principal legați de proteinele plasmatice. În mod normal, mai puțin de 10% din totalul hormonilor steroidieni și tiroidieni se găsesc în plasmă sub formă liberă. De exemplu, mai mult de 99% din tiroxina din sânge este legată de proteinele plasmatice. Hormonii legați de proteine nu pot însă traversa cu ușurință capilarele pentru a avea acces la celulele țintă, și prin urmare sunt inactivi biologic până când se disociază de proteinele plasmatice.

Cantitățile relativ crescute de hormoni legați de proteine reprezintă un rezervor, completând concentrațiile hormonilor liberi după ce aceștia se leagă de receptorii specifici sau sunt eliminați din circulație. Legarea de proteinele plasmatice determină o încetinire semnificativă a procesului de înlăturare a hormonilor din plasmă (clearance).

Eliminarea hormonilor din circulație. Există doi factori care pot determina creșterea sau scăderea concentrației hormonilor în sânge. Unul dintre aceștia este rata de secreție a hormonilor în circulație. Al doilea este viteza de înlăturare a hormonilor din sânge, care se numește *rata de clearance metabolic* și se exprimă de obicei sub forma numărului de mililitri de plasmă din care s-a înlăturat hormonul în interval de un minut. Pentru a calcula această rată de clearance, trebuie determinate (1) rata de epurare a hormonului din plasmă (e.g. nanograme pe minut) și (2) concentrația plasmatică a hormonului (e.g. nanograme pe mililitru de plasmă). Apoi, rata de clearance metabolic este calculată utilizând următoarea formulă:

Rata de clearance metabolic
= Rata de epurare a hormonului din plasmă / Concentrația hormonului

Procedura uzuală pentru efectuarea acestui calcul este următoarea: o soluție purificată din hormonul ce urmează a fi măsurat este marcată cu o substanță radioactivă. Hormonul marcat radioactiv este apoi perfuzat în circulație cu o rată constantă până când concentrația elementului radioactiv din plasmă devine stabilă. În acest moment, poate fi determinată rata de epurare a hormonului radioactiv din plasmă, deoarece ea este egală cu rata cu care acesta este perfuzat. Totodată, concentrația plasmatică a hormonului radioactiv poate fi măsurată folosind tehnici standard de evaluare a radioactivității. Folosind formula prezentată mai sus se poate calcula apoi rata de clearance metabolic.

Hormonii sunt „înlăturați" din plasmă în mai multe moduri, printre care: (1) metabolizarea în țesuturi, (2) legarea de țesuturi, (3) excreția hepatică în bilă și (4) excreția renală în urină. În cazul anumitor hormoni, scăderea ratei de clearance metabolic conduce la concentrații foarte mari ale hormonului în circulație. De exemplu, un astfel de fenomen se întâlnește în cazul unor hormoni steroidieni atunci când funcția hepatică este alterată, deoarece acești hormoni sunt conjugați în principal la nivel hepatic, fiind „înlăturați" apoi prin bilă.

Hormonii sunt degradați uneori la nivelul celulelor țintă prin procese enzimatice care determină endocitoza complexului hormon-receptor de pe membrana celulară; hormonul este ulterior metabolizat intracelular, iar receptorii sunt de obicei reciclați, reluându-și locul pe membrana celulară.

Majoritatea hormonilor peptidici și catecolaminele prezintă solubilitate în apă și circulă în sânge sub formă liberă. Ei sunt de obicei degradați enzimatic în sânge sau țesuturi și sunt excretați rapid pe cale renală și hepatică, fiind prezenți în circulație numai pentru o perioadă scurtă de timp. De exemplu, timpul de înjumătățire din circulația sangvină al angiotensinei II este de mai puțin de un minut.

Hormonii legați de proteinele plasmatice sunt înlăturați mult mai lent din sânge și pot persista în circulație timp de câteva ore sau chiar zile. De exemplu, timpul de înjumătățire din circulația sangvină al steroizilor suprarenalieni variază între 20 și 100 de minute, pe când timpul de înjumătățire al hormonilor tiroidieni legați de proteinele plasmatice poate varia între 1 și 6 zile.

MECANISMUL DE ACȚIUNE AL HORMONILOR

RECEPTORII HORMONALI ȘI ACTIVAREA ACESTORA

Prima etapă în acțiunea hormonilor constă în legarea acestora de *receptori* specifici la nivelul celulei țintă. Celulele care nu prezintă receptori pentru un anumit hormon nu răspund la acțiunea acestuia. Receptorii unor hormoni sunt localizați pe membrana celulei țintă, în timp ce alții se găsesc în citoplasmă sau în nucleu. Legarea hormonului de receptorul său determină de obicei inițierea unei cascade de reacții la nivel celular, a căror intensitate se amplifică în fiecare etapă, astfel încât chiar și în concentrații minime hormonii pot induce efecte semnificative.

Receptorii hormonali sunt proteine de dimensiuni mari, iar fiecare celulă ce urmează a fi stimulată prezintă de obicei între 2000 și 100.000 de receptori. De asemenea, fiecare receptor are de regulă o specificitate înaltă pentru un singur hormon, ceea ce determină tipul de hormon care va acționa asupra unui anumit țesut. Țesuturile țintă care vor fi influențate de un hormon sunt acelea care prezintă receptori specifici acelui hormon.

Diferitele tipuri de receptori hormonali au în general următoarele localizări:

1. *În membrana celulară sau pe suprafața acesteia.* Receptorii membranari sunt specifici mai ales hormonilor proteici, peptidici și catecolaminelor.

2. *În citoplasma celulară.* Receptorii primari pentru diverşii hormoni steroidieni se găsesc în principal în citoplasmă.
3. *În nucleu.* Receptorii pentru hormonii tiroidieni sunt localizaţi în nucleu şi se consideră că există o asociere directă între receptor şi unul sau mai mulţi cromozomi.

Mecanismele de reglare a numărului şi sensibilităţii receptorilor hormonali. Numărul receptorilor de la nivelul unei celule ţintă nu este de obicei constant de la o zi la alta şi nici măcar de la un minut la altul. Proteinele receptor sunt adesea inactivate sau distruse ca urmare a acţiunii hormonale, iar alteori sunt reactivate sau celula produce noi proteine receptor. De exemplu, creşterea concentraţiei hormonale şi amplificarea legării hormonului de receptorii de pe celula ţintă determină uneori scăderea numărului de receptori activi. Acest proces de *„reglare prin diminuare"* (down-regulation) poate să apară prin (1) inactivarea unor molecule ale receptorului; (2) inactivarea unora dintre proteinele de semnalizare intracelulară; (3) sechestrarea temporară a receptorului în interiorul celulei, în afara razei de acţiune a hormonilor ce interacţionează cu receptorii de pe suprafaţa membranei celulare; (4) distrugerea receptorilor de către lizozomi după internalizare; sau (5) reducerea sintezei receptorilor. În fiecare dintre aceste situaţii, procesul de „down-regulation" determină diminuarea responsivităţii ţesuturilor ţintă la acţiunea hormonului.

Unii hormoni pot determina o *„reglare prin amplificare"* (up-regulation) a receptorilor şi a proteinelor de semnalizare intracelulară; cu alte cuvinte, hormonul stimulator induce amplificarea formării receptorilor sau a moleculelor de semnalizare intracelulară la nivelul celulei ţintă sau creşterea disponibilităţii receptorilor pentru interacţiunea cu hormonul respectiv. Când are loc acest fenomen, ţesuturile ţintă devin progresiv mai sensibile la efectele stimulatoare ale hormonului.

SEMNALIZAREA INTRACELULARĂ DUPĂ ACTIVAREA RECEPTORULUI HORMONAL

Aproape fără excepţie, prima etapă în acţiunea unui hormon asupra ţesuturilor ţintă constă în formarea unui complex hormon-receptor. În urma formării acestui complex apar modificări ale funcţiei receptorului, iar receptorul activat iniţiază efectele hormonale. Pentru a explica acest proces, în continuare vor fi prezentate câteva exemple de diferite tipuri de interacţiuni.

Receptori asociaţi cu canale ionice. Practic toate substanţele cu rol de neurotransmiţător, precum acetilcolina şi norepinefrina, interacţionează cu receptori de pe membrana postsinaptică. Aceasta determină aproape întotdeauna o modificare a structurii receptorului, care constă de obicei în deschiderea sau închiderea unui canal pentru unul sau mai mulţi ioni. Unii dintre aceşti *receptori asociaţi cu canale ionice* deschid (sau închid) canale pentru ionii de sodiu, alţii pentru ionii de potasiu, alţii pentru ionii de calciu, şi aşa mai departe. Modificarea deplasării acestor ioni prin canale induce efecte ulterioare în celulele postsinaptice. Deşi unii hormoni îşi exercită o parte din acţiuni prin activarea receptorilor asociaţi cu canale ionice, majoritatea hormonilor care determină deschiderea sau închiderea canalelor ionice o fac în mod indirect prin interacţiunea cu receptori cuplaţi cu proteine G sau receptori asociaţi cu enzime, după cum se va discuta în continuare.

Receptori hormonali cuplaţi cu proteinele G. Mulţi hormoni activează receptori care reglează indirect activitatea proteinelor ţintă (e.g., enzime sau canale ionice) prin cuplarea cu un grup de proteine ale membranei celulare denumite *proteinele heterotrimerice ce leagă guanozin trifosfatul (GTP) (proteinele G)* (**Figura 75-4**). Se cunosc peste 1000 de receptori cuplaţi cu proteine G, fiecare dintre aceştia fiind

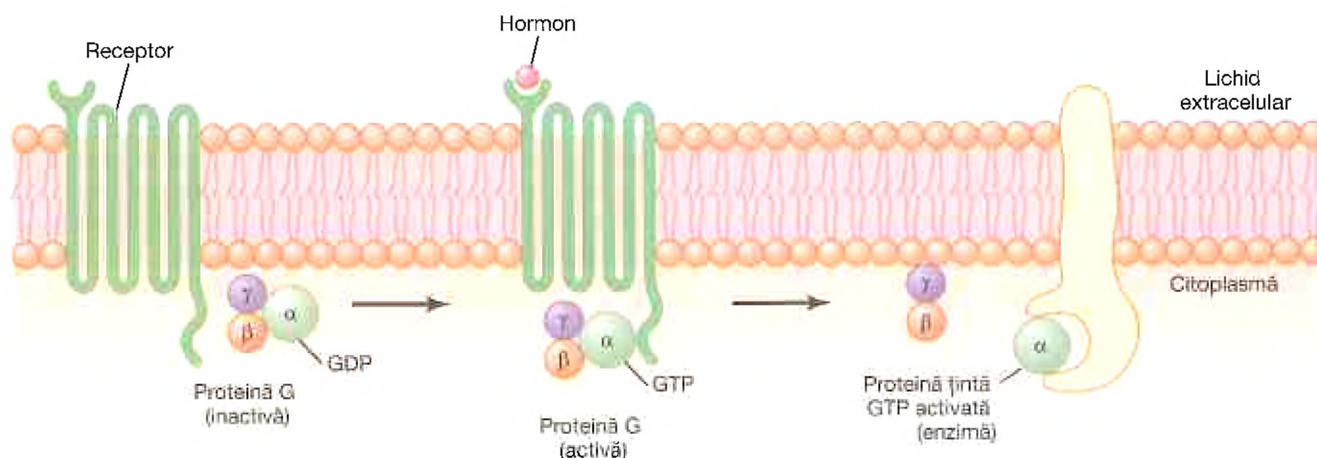


Figura 75-4. Mecanismul de activare a unui receptor cuplat cu o proteină G. Atunci când hormonul activează receptorul, proteina G inactivă alcătuită din complexul de subunităţi α, β şi γ se leagă de receptor şi este activată, cu înlocuirea guanozin trifosfatului (GTP) cu guanozin difosfat (GDP). Acest proces determină disocierea subunităţii α (de care este legat GTP) de subunităţile β şi γ ale proteinei G şi interacţiunea acesteia cu proteinele ţintă ataşate membranei celulare (enzime) care vor iniţia semnalele intracelulare.

Table 75-2 Hormoni care folosesc sistemul de semnalizare prin tirozin-kinază

Factorul de creștere a fibroblaștilor
Hormonul de creștere
Factorul de creștere a hepatocitelor
Insulina
Factorul 1 de creștere insulin-like
Leptina
Prolactina
Factorul de creștere a endoteliului vascular

alcătuit din șapte domenii transmembranare care formează anse în interiorul și în exteriorul membranei celulare. Unele regiuni ale receptorului care pătrund în citoplasma celulară (în special capătul citoplasmatic al receptorului) sunt cuplate cu proteine G formate din trei segmente (i.e., trimer) – subunitățile α, β și γ. Atunci când ligandul (hormonul) se leagă de segmentul extracelular al receptorului, se produce o modificare conformațională a receptorului ce activează proteinele G și induce semnale intracelulare care fie (1) deschid sau închid canale ionice membranare, (2) modifică activitatea unei enzime din citoplasma celulară, sau (3) activează transcripția genică.

Denumirea de proteine G trimerice provine de la capacitatea lor de a lega *nucleotide care conțin guanozină*. În stare inactivă, subunitățile α, β și γ ale proteinelor G formează un complex care leagă *guanozin difosfatul* (GDP) la nivelul subunității α. Atunci când receptorul este activat, acesta suferă o modificare conformațională care determină legarea proteinei G trimerice cuplată cu GDP de segmentul citoplasmatic al receptorului și schimbarea GDP cu GTP. Înlocuirea GDP de către GTP induce disocierea subunității α din complexul trimeric și asocierea acesteia cu alte proteine de semnalizare intracelulară; la rândul lor, aceste proteine modifică activitatea unor canale ionice sau a unor enzime intracelulare precum *adenilat ciclaza* sau *fosfolipaza C*, cu efect asupra funcțiilor celulare.

Procesul de semnalizare este întrerupt când hormonul este înlăturat, iar subunitatea α se auto-inactivează prin conversia GTP-ului asociat în GDP; ulterior, subunitatea α se cuplează din nou cu subunitățile β și γ formând proteina G trimerică inactivă, legată de membrana celulară. Sistemul de semnalizare al proteinelor G este discutat mai detaliat în Capitolul 46 și prezentat în **Figura 46-7**.

Unii hormoni se cuplează cu *proteine G inhibitoare* (notate proteine G_i), în timp ce alții se leagă de *proteine G stimulatoare* (notate proteine G_s). Astfel, în funcție de cuplarea receptorului hormonal cu o proteină G inhibitoare sau stimulatoare, un hormon poate fie să amplifice, fie să diminueze activitatea enzimelor intracelulare. Acest sistem complex al proteinelor G membranare poate furniza o arie largă de răspunsuri celulare la acțiunea diferiților hormoni în diverse țesuturi țintă ale organismului.

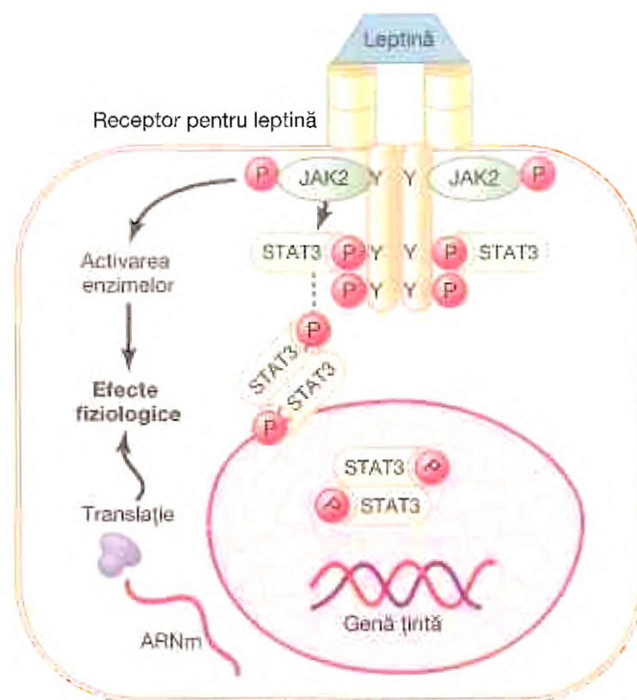


Figura 75-5. Un receptor asociat unei enzime – receptorul pentru leptină. Receptorul se prezintă sub formă de homodimer (două componente identice), iar leptina se leagă de regiunea extracelulară a receptorului, determinând fosforilarea (P) și activarea enzimei intracelulare asociate – janus kinaza 2 (*JAK2*). Aceasta va conduce la fosforilarea proteinelor de transducție a semnalului și activare a transcripției (STAT), care ulterior vor activa transcripția genelor țintă și sinteza de proteine. Fosforilarea JAK2 activează totodată și alte sisteme enzimatice care mediază unele dintre efectele mai rapide ale leptinei. Y, situsurile specifice de fosforilare ale tirozinei.

Receptori hormonali asociați cu enzime. Anumiți receptori, odată activați, prezintă o funcție enzimatică intrinsecă sau sunt într-o legătură strânsă cu unele enzime pe care le activează. Acești *receptori asociați cu enzime* sunt proteine care străbat membrana o singură dată, spre deosebire de receptorii cuplați cu proteinele G care au șapte domenii transmembranare. Receptorii asociați cu enzime prezintă un situs de legare a hormonului localizat în afara membranei celulare și o regiune catalitică sau care leagă enzima, aflată intracelular. Când hormonul se leagă de zona extracelulară a receptorului, o enzimă aflată în imediata vecinătate a membranei celulare este activată (sau, uneori, inactivată). Deși mulți receptori asociați cu enzime prezintă activitate enzimatică intrinsecă, unii receptori își exercită efectul asupra funcțiilor celulare prin intermediul unor enzime aflate în imediata proximitate.

Tabelul 75-2 prezintă o parte dintre numeroșii factori de creștere de natură peptidică, citokine și hormoni care folosesc receptori asociați cu *tirozin kinaze* pentru semnalizare celulară. Un exemplu de receptor asociat cu enzime este *receptorul pentru leptină* (**Figura 75-5**). Leptina este un hormon secretat de adipocite care are multiple efecte

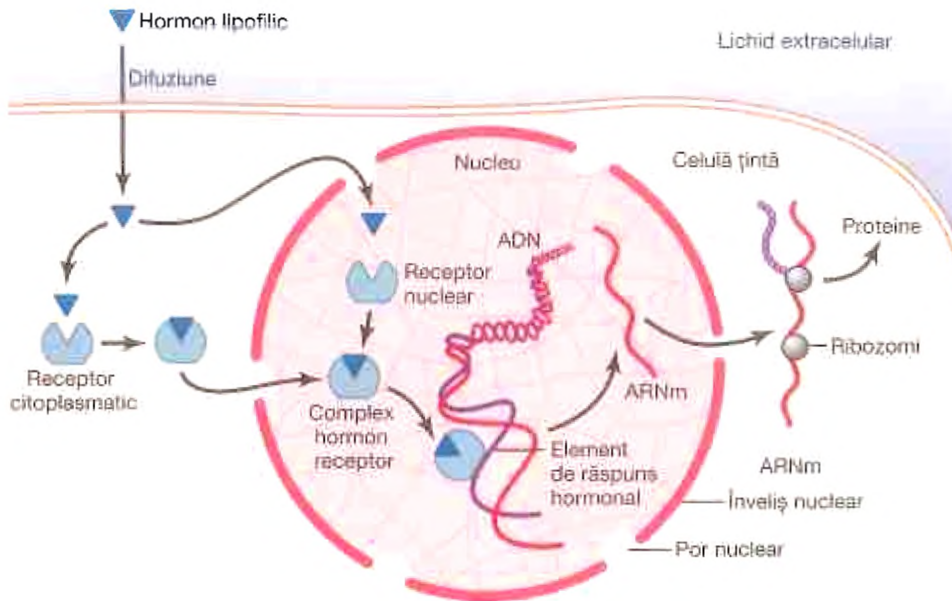


Figura 75-6. Mecanismele de interacțiune a hormonilor lipofili, precum hormonii steroidieni, cu receptorii intracelulari din celulele țintă. După legarea hormonului de receptorul din citoplasmă sau nucleu, complexul hormon-receptor se va atașa de elementul de răspuns hormonal (promotor) de pe lanțul ADN. Acest lucru determină fie activarea, fie inhibarea transcripției genice, a formării de ARN mesager (*ARNm*) și a sintezei proteice.

fiziologice, jucând un rol deosebit de important în reglarea apetitului și a balanței energetice, după cum se arată în Capitolul 72. Receptorul pentru leptină face pare din marea familie a *receptorilor citokinici* care nu prezintă activitate enzimatică intrinsecă, ci transmit semnalul prin intermediul unor enzime asociate. În cazul receptorului pentru leptină, una dintre căile de semnalizare implică o tirozin-kinază membră a familiei de *janus kinaze* (JAK), denumită *JAK2*. Receptorul pentru leptină se găsește sub formă de dimer (i.e., alcătuit din două componente), iar legarea leptinei de regiunea extracelulară a receptorului determină modificarea conformației acestuia, permițând fosforilarea și activarea moleculelor intracelulare de JAK2. Moleculele JAK2 activate fosforilează ulterior alte reziduuri de tirozină din cadrul complexului receptor pentru leptină-JAK2, în procesul de mediere a semnalizării intracelulare. Semnalizarea intracelulară include fosforilarea unor proteine cu rol de *transductor al semnalului și activator al transcripției* (STAT), care activează transcripția genelor țintă ale leptinei, inițiind sinteza proteică. Fosforilarea JAK2 determină de asemenea activarea altor căi enzimatice de semnalizare intracelulară precum *protein kinazele activate de mitogeni* (MAPK) și *fosfatidil inozitol 3-kinaza* (PI3K). Unele dintre efectele leptinei se produc rapid ca urmare a activării acestor enzime intracelulare, în timp ce alte acțiuni au loc mai lent și necesită sinteza unor noi proteine.

O altă situație frecvent întâlnită în controlul hormonal al funcției celulare este reprezentată de legarea hormonului de un receptor transmembranar special care capătă ulterior proprietăți enzimatice de *adenilat ciclază* la capătul ce pătrunde în interiorul celulei. Această ciclază catalizează formarea AMPc, care are multiple efecte cu rol în controlul funcțiilor celulare, după cum se va discuta mai târziu. AMPc poartă numele de *mesager secund* deoarece modificările intracelulare nu sunt induse direct de către hormonul însuși, ci de către AMPc care are rolul unui al doilea transmițător al mesajului ce determină efectele celulare.

În cazul unui număr mic de hormoni peptidici, precum peptidul natriuretic atrial, rolul de mesager secund este jucat de *guanozin monofosfatul ciclic,* care diferă extrem de puțin de AMPc.

Table 75-3 Hormoni care folosesc sistemul de mesageri secunzi adenilat ciclază – AMPc

Hormonul adrenocorticotrop (ACTH)
Angiotensina II (celule epiteliale)
Calcitonina
Catecolamine (receptori β)
Hormonul de eliberare a corticotropinei (CRH)
Hormonul foliculostimulant (FSH)
Glucagon
Hormonul de eliberare a hormonului de creștere (GHRH)
Gonadotropina corionică umană (hCG)
Hormonul luteinizant (LH)
Parathormonul (PTH)
Secretina
Somatostatina
Hormonul stimultor al tiroidei (TSH)
Vasopresina (receptor V_2, celule epiteliale)

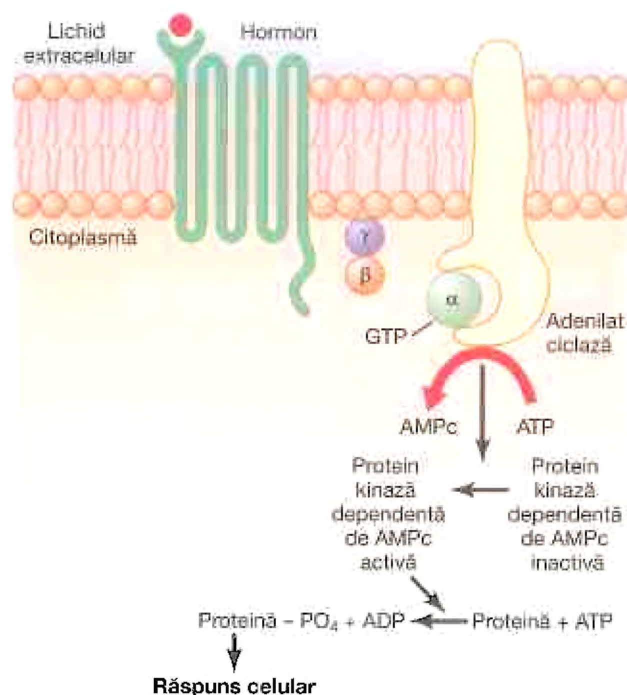


Figura 75-7. Mecanismul adenozin monofosfatului ciclic (AMPc) prin care numeroși hormoni își exercită controlul asupra funcțiilor celulare. ADP, adenozin difosfat; ATP, adenozin trifosfat.

Receptorii hormonali intracelulari și activarea genelor. Unii hormoni, printre care steroizii suprarenalieni și gonadali, hormonii tiroidieni, hormonii retinoizi și vitamina D, se leagă de receptori proteici localizați în interiorul celulei și nu pe membrana celulară. Deoarece acești hormoni sunt liposolubili, ei traversează cu ușurință membrana celulară și interacționează cu receptori aflați în citoplasmă sau nucleu. Complexul hormon-receptor activat se leagă apoi de o secvență reglatoare specifică (promotor) a ADN-ului, numită *element de răspuns hormonal*, și în acest mod determină fie activarea, fie inhibarea transcripției genelor specifice și formarea ARN-ului mesager (ARNm; **Figura 75-6**). Prin urmare, după un interval de timp de câteva minute, ore sau chiar zile după ce hormonul a pătruns în celulă apar proteine nou sintetizate, cu rol de control al unor funcții celulare noi sau modificate.

Multe țesuturi diferite prezintă receptori hormonali intracelulari identici, dar genele pe care acești receptori le reglează variază de la un țesut la altul. Un receptor intracelular poate determina activarea unei gene numai în prezența anumitor proteine de reglare genică, iar multe dintre aceste proteine de reglare au specificitate tisulară. *Astfel, efectul unui hormon la nivelul diferitelor țesuturi este determinat nu numai de specificitatea receptorilor, dar și de genele asupra cărora acești receptori acționează.*

Tabelul 75-4 Hormoni care utilizează ca mesager secund fosfolipaza C

Angiotensină II (mușchi neted vascular)
Catecolamine (receptori α)
Hormonul de eliberare a gonadotropinei (GnRH)
Hormonul de eliberare a hormonului de creștere (GHRH)
Parathormonul (PTH)
Oxitocină
Hormonul eliberator de tirotropină (TRH)
Vasopresină (receptor V1, mușchi neted vascular)

MECANISMELE DE MEDIERE INTRACELULARĂ A FUNCȚIILOR HORMONALE PRIN MESAGERI SECUNZI

S-a precizat anterior că unul dintre mijloacele prin care hormonii își exercită acțiunile în interiorul celulei constă în stimularea formării mesagerului secund AMPc la nivelul membranei celulare. AMPc va determina ulterior acțiunile intracelulare ale hormonului. Astfel, unicul efect direct pe care hormonul îl are asupra celulei este activarea unui singur tip de receptor membranar. Restul acțiunilor cad în sarcina mesagerului secund.

AMPc nu este singurul mesager secund utilizat de diversele sisteme hormonale. Alți doi reprezentanți importanți sunt (1) ionii de calciu asociați cu *calmodulina* și (2) produșii de degradare a fosfolipidelor membranare.

Sistemul de mesageri secunzi alcătuit din adenilat ciclază - AMPc

Tabelul 75-3 prezintă o parte din numeroșii hormoni care utilizează mecanismul adenilat ciclază – AMPc pentru stimularea țesuturilor țintă, iar **Figura 75-7** ilustrează sistemul de mesageri secunzi adenilat ciclază – AMPc. Legarea hormonilor de receptor permite cuplarea receptorului de o *proteină G*. Dacă proteina G stimulează sistemul adenilat ciclază – AMPc, aceasta poartă numele de *proteină* G_s, ce denotă o proteină G cu efect stimulator. Stimularea de către proteinele G_s a adenilat ciclazei, o enzimă atașată membranei celulare, catalizează conversia intracelulară a unei cantități mici de *adenozin trifosfat* citoplasmatic în AMPc. Acest lucru determină activarea unei *protein kinaze dependente de AMPc*, care fosforilează proteine specifice din interiorul celulei, declanșând reacții biochimice care vor induce, în cele din urmă, răspunsul celular la acțiunea hormonului.

După formarea sa la nivel intracelular, AMPc activează de obicei o *cascadă enzimatică*. Acest fapt înseamnă că inițial este activată o enzimă care activează o a doua enzimă și aceasta la rândul ei activează o a treia enzimă, și așa mai departe. Importanța acestui mecanism constă în faptul că doar câteva molecule de adenilat ciclază activată, aflate în proximitatea membranei celulare, pot determina activarea unui număr mult mai mare de molecule din a doua enzimă, care activează la rândul lor un număr și mai mare de molecule

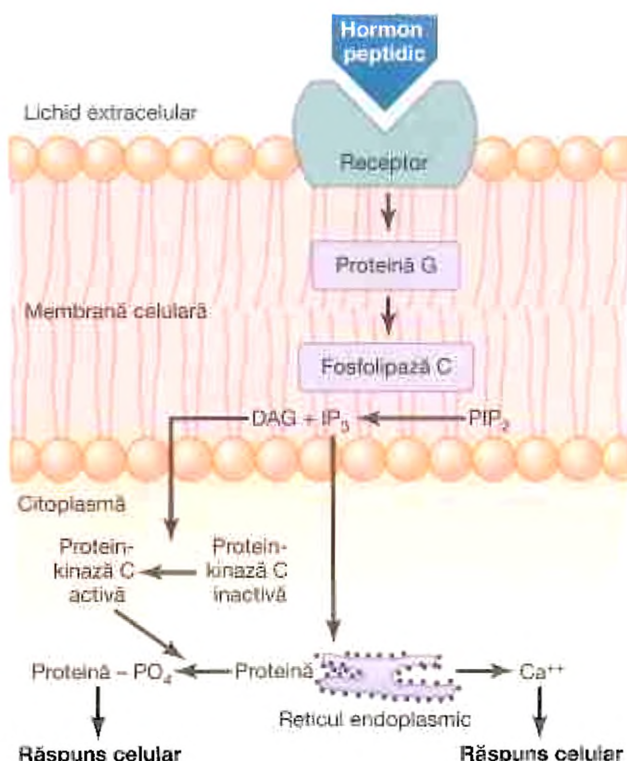


Figura 75-8. Sistemul de mesageri secunzi al fosfolipidelor membranare prin care unii hormoni își exercită controlul asupra funcțiilor celulare. DAG, diacilglicerol; IP_3, inozitol trifosfat; PIP_2, fosfatidil inozitol difosfat.

din a treia enzimă, și așa mai departe. Astfel, chiar și în cantități foarte mici, hormonul care acționează pe membrana celulei poate iniția o cascadă activatoare foarte puternică în întreaga celulă.

Dacă după legarea hormonului, receptorul se cuplează cu o proteină G inhibitoare (notată proteină G_i), adenilat ciclaza va fi inhibată, ceea ce va reduce formarea de AMPc și va determina în cele din urmă un efect inhibitor la nivelul celulei. În consecință, în funcție de cuplarea receptorului hormonal cu o proteină G inhibitoare sau stimulatoare, un hormon poate determina fie creșterea fie scăderea concentrației de AMPc și fosforilarea proteinelor cheie din interiorul celulei.

Acțiunile specifice care apar ca urmare a creșterii sau scăderii concentrației de AMPc din fiecare tip de celulă țintă depind de natura mecanismului intracelular; unele celule prezintă un set de enzime, iar altele au enzime diferite. Prin urmare, hormonii activează funcții diferite la nivelul celulelor țintă, precum inițierea sintezei unor compuși chimici intracelulari specifici, provocarea contracției sau a relaxării musculare, inițierea secreției celulare și modificarea permeabilității membranei celulare.

Astfel, o celulă tiroidiană stimulată de AMPc sintetizează hormonii metabolici tiroxină și triiodotironină, în timp ce același AMPc determină la nivelul celulelor corticosuprarenalei secreție de hormoni steroidieni corticosuprarenalieni. La nivelul tubilor renali distali și colectori, AMPc amplifică permeabilitatea unor celule epiteliale pentru apă.

Sistemul de mesageri secunzi al fosfolipidelor membranei celulare

Unii hormoni activează receptori transmembranari care activează enzima *fosfolipază C*, atașată de regiunile intracelulare ale receptorului (**Tabelul 75-4**). Această enzimă catalizează degradarea unor fosfolipide din membrana celulară, în special a *fosfatidil inozitol difosfatului* (PIP_2), în doi compuși diferiți cu rol de mesager secund: *inozitol trifosfat* (IP_3) și *diacilglicerol* (DAG). IP_3 mobilizează ionii de calciu din mitocondrii și reticulul endoplasmic, iar ulterior acești ioni au efecte de mesager secund, determinând, de exemplu, contracția musculaturii netede și modificări ale secreției celulare.

DAG, celălalt mesager secund lipidic, activează enzima *protein-kinaza C*, care fosforilează ulterior un număr foarte mare de proteine, inducând răspunsul celular (**Figura 75-8**). Pe lângă aceste efecte, regiunea lipidică a DAG este *acidul arahidonic*, precursorul *prostaglandinelor* și al altor hormoni cu acțiune locală care au numeroase efecte tisulare la nivelul întregului organism.

Sistemul de mesageri secunzi calciu-calmodulină

Un alt sistem de mesageri secunzi operează ca răspuns la pătrunderea calciului în celule. Pătrunderea calciului poate fi inițiată prin (1) modificări ale potențialului de membrană care deschid canalele de calciu sau (2) un hormon care interacționează cu receptori de membrană ce deschid canalele de calciu.

După pătrunderea în celulă, ionii de calciu se leagă de proteina numită *calmodulină.* Această proteină prezintă patru situsuri de legare pentru calciu, iar când trei sau patru dintre aceste situsuri sunt ocupate de ionii de calciu, calmodulina își modifică forma și declanșează mai multe efecte intracelulare, printre care activarea sau inhibarea unor protein-kinaze. Activarea protein-kinazelor dependente de calmodulină determină, prin fosforilare, activarea sau inhibarea proteinelor implicate în răspunsul celulei la acțiunea hormonului. De exemplu, o funcție specifică a calmodulinei este activarea *kinazei lanțului ușor al miozinei,* care acționează direct asupra miozinei din mușchiul neted determinând contracția acestuia (a se vedea **Figura 8-3**).

Concentrația normală a ionilor de calciu în majoritatea celulelor organismului este de 10^{-8}-10^{-7} mol/L, insuficientă pentru a activa sistemul calmodulinei. Atunci când concentrația ionilor de calciu crește până la valori de 10^{-6}-10^{-5} mol/L, legarea calciului va fi suficientă pentru a declanșa toate efectele intracelulare ale calmodulinei. Este aproape aceeași cantitate de calciu ca și cea necesară mușchiului scheletic pentru a activa troponina C, care determină contracția mușchiului scheletic, după cum a fost explicat în Capitolul 7. Este interesant faptul că troponina C și

calmodulina sunt similare în ceea ce privește funcția și structura.

HORMONI CU ACȚIUNE PREDOMINANTĂ LA NIVELUL APARATULUI GENETIC AL CELULEI

Hormonii steroidieni amplifică sinteza proteică

O altă cale prin care unii hormoni acționează la nivelul celulelor țintă, în special hormonii steroidieni, constă în inducerea sintezei de proteine. Aceste proteine vor avea rol de enzime, proteine de transport sau proteine structurale, asigurând la rândul lor alte funcții ale celulei.

Succesiunea de evenimente declanșată de acțiunea hormonilor steroidieni este următoarea (a se vedea **Figura 75-6**):

1. Hormonul steroidian traversează liber membrana celulară și pătrunde în citoplasma celulei, unde se leagă de o *proteină receptor* specifică.
2. Complexul hormon-receptor pătrunde apoi liber sau prin mecanisme de transport în nucleu.
3. Complexul se leagă de regiuni specifice ale lanțurilor de ADN ale cromozomilor, activând astfel procesul de transcripție a anumitor gene și formare de ARNm.
4. ARNm difuzează în citoplasmă, unde promovează procesul de translație la nivelul ribozomilor în vederea sintezei de noi proteine.

Pentru exemplificare, *aldosteronul*, unul dintre hormonii secretați de corticosuprarenală, pătrunde în citoplasma celulelor tubulare renale care prezintă un receptor proteic specific numit adesea *receptor pentru mineralocorticoizi.* Prin urmare, la nivelul acestor celule se va desfășura succesiunea de evenimente descrise anterior. După aproximativ 45 de minute, în celulele tubulare renale încep să apară proteine care induc reabsorbția sodiului din tubii renali și secreția potasiului în tubii renali. Astfel, efectul complet al hormonilor steroidieni este în mod caracteristic întârziat cu cel puțin 45 de minute – durată care poate crește până la câteva ore sau chiar zile. Această situație este în contrast evident cu acțiunea rapidă a unora dintre hormonii peptidici sau derivați din aminoacizi, precum vasopresina și norepinefrina.

Hormonii tiroidieni amplifică transcripția genică în nucleul celulei

Hormonii tiroidieni, *tiroxina* și *triiodotironina,* induc amplificarea transcripției genelor specifice din nucleu. În acest scop, inițial hormonii tiroidieni se leagă direct de receptori proteici din nucleu, după cum va fi discutat mai detaliat în Capitolul 77 (a se vedea **Figura 77-5**); acești receptori sunt *factori de transcripție activați* localizați în cadrul complexului cromozomial și au rolul de a controla funcția promotorilor genici, după cum a fost explicat în Capitolul 3.

Două caracteristici importante ale acțiunii hormonilor tiroidieni la nivelul nucleului sunt următoarele:

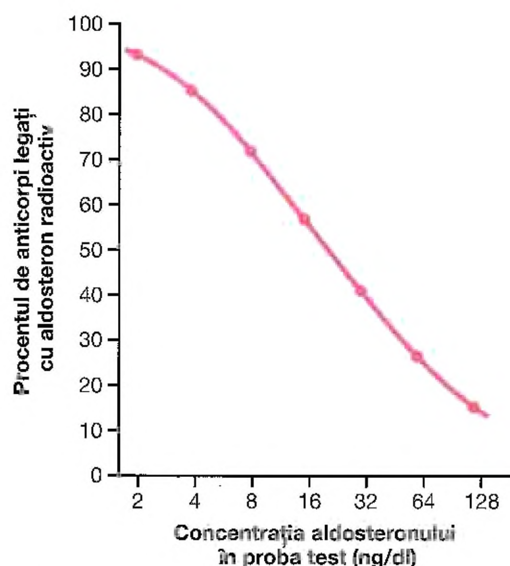


Figura 75-9. Curba standard pentru radioimunodozarea aldosteronului. (*Prin amabilitatea Dr. Manis Smith.*)

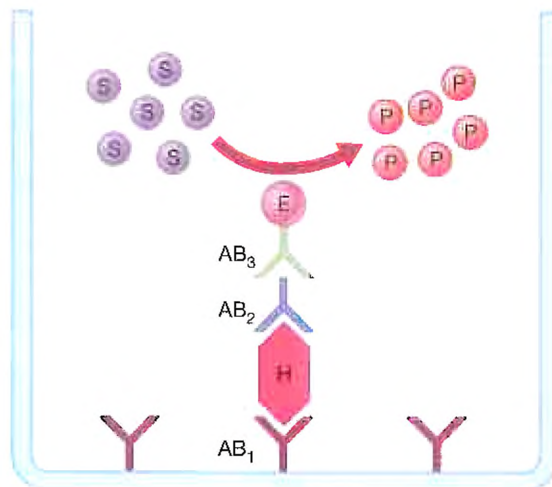


Figura 75-10. Principiile de bază ale testului de imunoabsorbție enzimatică pentru determinarea concentrației unui hormon (*H*). AC_1 și AC_2 sunt anticorpi care recunosc diferite situsuri de legare ale hormonului, iar AC_3 este un anticorp care recunoaște AB_2. *E* este o enzimă cuplată cu AB_3 care catalizează formarea unui produs cu o colorație fluorescentă (*P*) dintr-un substrat (*S*). Cantitatea de produs se măsoară folosind metode optice și este proporțională cu cantitatea de hormon din alveolă, dacă în alveolă există un exces de anticorpi.

1. Acești hormoni activează mecanismele genetice implicate în formarea multor tipuri de proteine intracelulare – probabil peste 1000. Multe dintre aceste proteine sunt enzime care determină accelerarea activității metabolice în practic toate celulele organismului.
2. După legarea de receptorii intranucleari, hormonii tiroidieni își pot exercita funcțiile de control timp de câteva zile sau chiar săptămâni.

Determinarea concentrațiilor hormonilor în sânge

Majoritatea hormonilor se găsesc în sânge în cantități extrem de mici; concentrațiile unora dintre aceștia sunt a miliarda parte dintr-un miligram (1 picogram) pe mililitru. Ca urmare, măsurarea acestor concentrații prin metodele chimice obișnuite era în trecut foarte dificilă. În urmă cu aproximativ 50 de ani a fost dezvoltată o metodă extrem de sensibilă care a revoluționat dozarea hormonilor, a precursorilor și a produșilor de degradare metabolică a acestora. Metoda poartă numele de *radioimunodozare*. Recent, au fost dezvoltate metode adiționale pentru măsurarea cu acuratețe a concentrațiilor hormonale, precum *teste de imunoabsorbție enzimatică (ELISA)*.

Radioimunodozarea

În continuare va fi prezentată metoda de efectuare a radioimunodozării. În prima etapă este produs un anticorp cu specificitate înaltă pentru hormonul care urmează a fi măsurat.

În etapa a doua, o cantitate mică de anticorp este (1) amestecată cu o cantitate de lichid prelevată de la subiect ce conține hormonul care trebuie măsurat și (2) amestecată simultan cu o cantitate adecvată de hormon standard purificat care a fost marcat cu un izotop radioactiv. Totuși, trebuie îndeplinită o condiție specifică: cantitatea de anticorp trebuie să fie mai mică decât cea necesară legării complete atât a hormonului marcat radioactiv, cât și a hormonului ce urmează a fi dozat. Prin urmare, hormonul natural din lichidul investigat și hormonul standard radioactiv *vor concura pentru situsurile de legare* ale anticorpilor. În acest proces, cantitatea din fiecare dintre cei doi hormoni, cel natural și cel radioactiv, care se leagă de anticorpi, va fi proporțională cu concentrația lor în lichidul testat.

În etapa a treia, după ce s-a atins un echilibru în ceea ce privește legarea de anticorpi, complexul hormon-anticorp este separat din restul de soluție, iar cantitatea de hormon radioactiv prezentă în acest complex este măsurată prin tehnici de evaluare a radioactivității. Dacă există cantități mari de hormon radioactiv care s-au legat de anticorp, este evident că a existat numai o cantitate mică de hormon natural care să concureze cu hormonul radioactiv și, prin urmare, concentrația hormonului natural în lichidul analizat a fost redusă. Invers, dacă numai o cantitate mică din hormonul radioactiv s-a legat de anticorpi, este evident că a existat o cantitate mare de hormon natural care să concureze pentru situsurile de legare.

În etapa a patra, pentru ca testarea să fie cantitativă și precisă, procedura de radioimunodozare este efectuată pentru soluții „standard" de hormon nemarcat, la diverse concentrații. Se trasează apoi graficul unei „curbe standard", așa cum se arată în **Figura 75-9**. Prin compararea radioactivității înregistrate de la proba „necunoscută" cu curba standard, se poate determina, cu o eroare de 10-15%, concentrația hormonului în lichidul testat. Cantități de nivelul unei a miliarda sau chiar unei a mia parte din a miliarda parte dintr-un gram de hormon pot fi adesea determinate în acest fel.

Testul de imunoabsorbție enzimatică

Testele de imunoabsorbție enzimatică (ELISA) pot fi utilizate pentru a doza aproape orice proteină, inclusiv hormoni. Acest test combină specificitatea anticorpilor cu sensibilitatea determinărilor enzimatice simple. **Figura 75-10** prezintă elementele de bază ale acestei metode care este adesea efectuată pe plăci din plastic prevăzute fiecare cu 96 de alveole mici. În fiecare alveolă sunt plasați anticorpi (AC_1) specifici hormonului testat. Se adaugă apoi proba testată sau o probă standard în fiecare alveolă, urmate de un al doilea anticorp (AC_2) care este de asemenea specific pentru hormon, dar se leagă de un alt situs de pe molecula hormonală. Se adaugă un al treilea anticorp (AC_3) care recunoaște AC_2 și este cuplat cu o enzimă ce are capacitatea de a converti un substrat adecvat într-un produs care poate fi ușor detectat prin metode de calorimetrie sau fluorescență optică.

Deoarece fiecare moleculă de enzimă catalizează formarea a mii de molecule din produsul final, pot fi detectate chiar și cantități hormonale foarte mici. Spre deosebire de metodele de radioimunodozare competitivă, metodele ELISA utilizează un exces de anticorpi, astfel încât toate moleculele hormonale sunt înglobate în complexe hormon-anticorp. În consecință, cantitatea de hormon prezentă în proba testată sau în proba standard este proporțională cu cantitatea de produs format.

Metoda ELISA este folosită pe scară largă în laboratoarele clinice și de cercetare deoarece (1) nu utilizează izotopi radioactivi, (2) o mare parte din test poate fi automatizată prin folosirea plăcilor cu 96 de alveole, și (3) s-a dovedit a fi o metodă exactă și eficientă din punct de vedere al costurilor pentru determinarea nivelurilor hormonale.

Bibliografie

Aranda A, Pascual A: Nuclear hormone receptors and gene expression. Physiol Rev 81:1269, 2001.

Brent GA: Mechanisms of thyroid hormone action. J Clin Invest 122:3035, 2012.

Chapman K, Holmes M, Seckl J: 11β-hydroxysteroid dehydrogenases: intracellular gate-keepers of tissue glucocorticoid action. Physiol Rev 93:1139, 2013.

Evans RM, Mangelsdorf DJ: Nuclear receptors, RXR, and the Big Bang. Cell 157:255, 2014.

Funder JW: Minireview: aldosterone and mineralocorticoid receptors: past, present, and future. Endocrinology 151:5098, 2010.

Heldring N, Pike A, Andersson S, et al: Estrogen receptors: how do they signal and what are their targets. Physiol Rev 87:905, 2007.

Imai Y, Youn MY, Inoue K, et al: Nuclear receptors in bone physiology and diseases. Physiol Rev 93:481, 2013.

Morris AJ, Malbon CC: Physiological regulation of G protein-linked signaling. Physiol Rev 79:1373, 1999.

Mullur R, Liu YY, Brent GA: Thyroid hormone regulation of metabolism. Physiol Rev 94:355, 2014.

Pascual A, Aranda A: Thyroid hormone receptors, cell growth and differentiation. Biochim Biophys Acta 1830:3908, 2013.

Rieg T, Kohan DE: Regulation of nephron water and electrolyte transport by adenylyl cyclases. Am J Physiol Renal Physiol 306:F701, 2014.

Sarfstein R, Werner H: Minireview: nuclear insulin and insulin-like growth factor-1 receptors: a novel paradigm in signal transduction. Endocrinology 154:1672, 2013.

Spat A, Hunyady L: Control of aldosterone secretion: a model for convergence in cellular signaling pathways. Physiol Rev 84:489, 2004.

Tasken K, Aandahl EM: Localized effects of cAMP mediated by distinct routes of protein kinase A. Physiol Rev 84:137, 2004.

Vasudevan N, Ogawa S, Pfaff D: Estrogen and thyroid hormone receptor interactions: physiological flexibility by molecular specificity. Physiol Rev 82:923, 2002.

Wettschureck N, Offermanns S: Mammalian G proteins and their cell type specific functions. Physiol Rev 85:1159, 2005.

Yen PM: Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. Physiol Rev 81:1097, 2001.

Hormonii hipofizari și controlul acestora de către hipotalamus

HIPOFIZA ȘI RELAȚIA ACESTEIA CU HIPOTALAMUSUL

LOBII ANTERIOR ȘI POSTERIOR AI HIPOFIZEI

Hipofiza (**Figura 76-1**), denumită și *glanda pituitară*, este o glandă de dimensiuni mici – cu un diametru de aproximativ 1 centimetru și o greutate de 0,5-1 grame – care este situată în *șaua turcească*, o cavitate osoasă de la nivelul bazei craniului, și este legată de hipotalamus prin intermediul *tijei pituitare* (sau *hipofizare*). Din punct de vedere fiziologic, hipofiza poate fi împărțită în două regiuni distincte: *hipofiza anterioară*, numită și *adenohipofiza*, și *hipofiza posterioară*, numită și *neurohipofiza*. Între aceste două regiuni se află o arie de dimensiuni mici, relativ avasculară, numită *pars intermedia*, care este mult mai puțin dezvoltată la om, dar are dimensiuni mai mari și îndeplinește mai multe funcții la unele animale.

Din punct de vedere embriologic, cele două regiuni ale hipofizei au origini diferite – hipofiza anterioară are ca origine embriologică *punga lui Rathke*, o invaginație a epiteliului faringian al embrionului, iar hipofiza posterioară ia naștere din țesutul nervos dezvoltat la nivelul hipotalamusului. Originea hipofizei anterioare din epiteliul faringian explică natura epitelioidă a celulelor acesteia, iar originea hipofizei posterioare din țesutul nervos explică prezența numărului semnificativ de celule de tip glial la acest nivel.

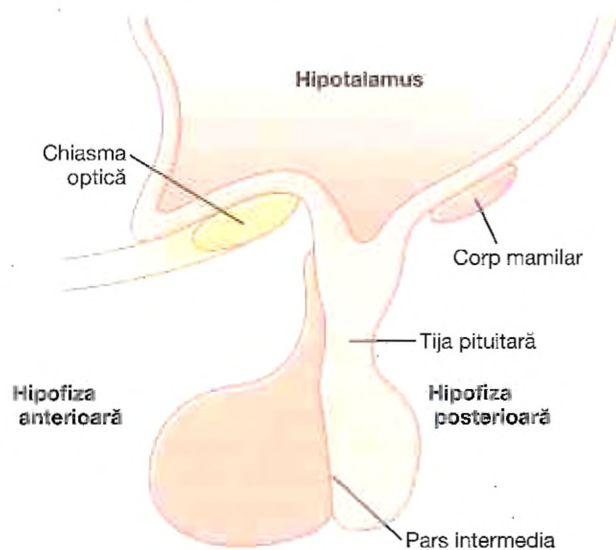


Figura 76-1. Hipofiza

Hipofiza *anterioară* secretă șase hormoni peptidici principali precum și câțiva hormoni de importanță mai redusă, iar hipofiza *posterioară* secretă doi hormoni peptidici importanți. Hormonii secretați de hipofiza anterioară joacă un rol major în reglarea funcțiilor metabolice ale organismului, după cum se observă în **Figura 76-2.**

- *Hormonul de creștere* stimulează creșterea tuturor țesuturilor din organism prin stimularea sintezei de proteine, a multiplicării și diferențierii celulare.
- *Hormonul adrenocorticotrop (corticotropina)* reglează secreția unor hormoni corticosuprarenalieni, implicați în metabolismul glucidic, proteic și lipidic.
- *Tirotropina (hormonul stimulator al tiroidei)* controlează rata secreției tiroidiene de tiroxină și triiodotironină, iar la rândul lor acești hormoni reglează viteza majorității reacțiilor chimice intracelulare din organism.
- *Prolactina* stimulează dezvoltarea glandei mamare și secreția lactată.
- Doi hormoni gonadotropi diferiți, *hormonul foliculostimulant* și *hormonul luteinizant*, controlează dezvoltarea ovarelor și testiculelor, precum și funcțiile hormonale și reproducătoare ale acestora. Cei doi hormoni secretați de hipofiza posterioară joacă roluri diferite.
- *Hormonul antidiuretic* (denumit și *vasopresină*) controlează excreția apei prin urină, contribuind în acest fel la reglarea concentrației apei în lichidele organismului.
- *Oxitocina* induce ejecția laptelui din glandele mamare prin mamelon în timpul suptului și joacă un rol în expulzia fătului la sfârșitul sarcinii.

Hipofiza anterioară este alcătuită din mai multe tipuri de celule cu rol în sinteza și secreția hormonală. În general, există câte un tip celular responsabil de sinteza fiecăruia dintre principalii hormoni secretați de hipofiza anterioară. Prin metode de identificare speciale care constau în legarea colorantului de anticorpi cu afinitate înaltă ce reacționează cu diverși hormoni, pot fi diferențiate cel puțin cinci tipuri celulare (**Figura 76-3**). În **Tabelul 76-1** sunt prezentate pe scurt aceste celule, hormonii pe care îi produc și efectele fiziologice ale acestora. Cele cinci tipuri de celule sunt:

1. *Celule somatotrope* – hormonul de creștere uman (hGH)
2. *Celule corticotrope* – adrenocorticotropina (ACTH)
3. *Celule tirotrope* – tirotropina (TSH)

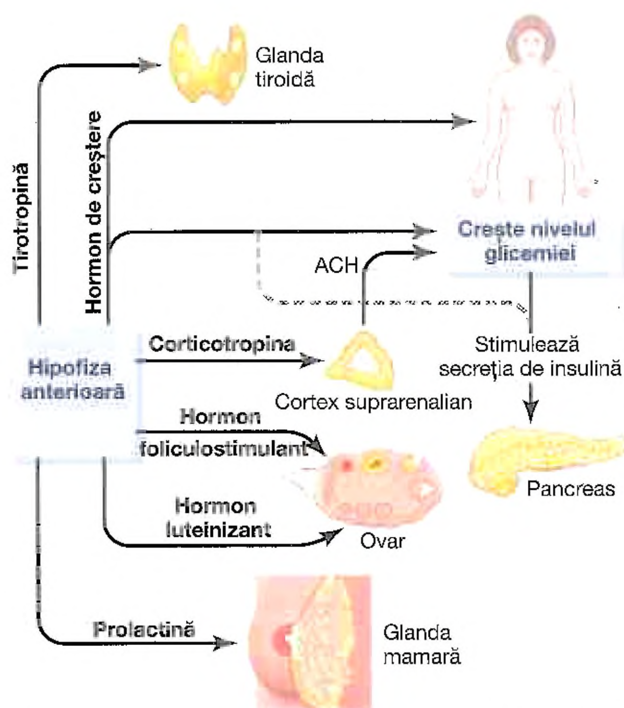


Figura 76-2. Efectele metabolice ale hormonilor hipofizei anterioare. HCS, hormoni corticosuprarenalieni.

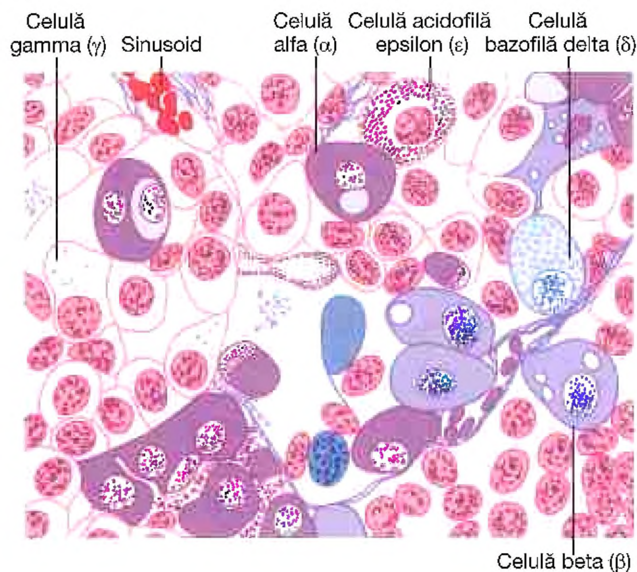


Figura 76-3. Structura celulară a hipofizei anterioare. (*Modificat după Guyton AC: Physiology of the Human Body, 6th ed. Philadelphia: Saunders College Publishing, 1984.*)

4. *Celule gonadotrope* – cei doi hormoni gonadotropi, hormonul luteinizant (LH) și hormonul foliculostimulant (FSH)
5. *Celule lactotrope* – prolactina (PRL)

Aproximativ 30-40% dintre celulele hipofizei anterioare sunt celule somatotrope care secretă hormonul de creștere, iar aproximativ 20% sunt celule corticotrope care secretă ACTH. Fiecare din celelalte tipuri de celule constituie numai 3-5% din totalul celulelor; totuși ele secretă hormoni importanți care controlează funcția tiroidiană, funcția sexuală și secreția lactată a glandelor mamare.

Celulele somatotrope fixează puternic coloranții acizi și de aceea sunt numite *acidofile.* În consecință, tumorile hipofizare care secretă cantități crescute de hormon de creștere uman sunt denumite *tumori acidofile.*

Hormonii eliberați de hipofiza posterioară sunt sintetizați de celule din hipotalamus. Celulele care secretă hormonii hipofizei *posterioare* nu sunt localizate în hipofiză ci sunt neuroni de dimensiuni mari, numiți *neuroni magnocelulari,* care se găsesc în *nucleii supraoptici* și *paraventriculari* ai hipotalamusului. Hormonii sunt transportați ulterior din hipotalamus la hipofiza posterioară prin axoplasma fibrelor nervoase neuronale. Acest proces va fi prezentat ulterior în acest capitol.

HIPOTALAMUSUL CONTROLEAZĂ SECREȚIA HORMONILOR HIPOFIZARI

Eliberarea majorității hormonilor hipofizari este controlată de hipotalamus, fie prin mecanisme hormonale, fie prin semnale nervoase. Într-adevăr, dacă hipofiza este înlăturată din poziția normală (inferior de hipotalamus) și transplantată în altă regiune a corpului, rata de secreție a diferiților hormoni hipofizari (cu excepția prolactinei) se reduce până la niveluri extrem de mici.

Secreția hormonală a hipofizei posterioare este controlată de semnale nervoase care își au originea în hipotalamus și acționează la nivelul hipofizei posterioare. În contrast, secreția hormonală a hipofizei anterioare este controlată de hormoni numiți *hormoni* (sau *factori*) *hipotalamici de eliberare* sau *de inhibare,* care sunt secretați în hipotalamus și transportați apoi, după cum se arată în **Figura 76-4**, către hipofiza anterioară prin intermediul unor vase sangvine de dimensiuni extrem de reduse ce formează *sistemul vascular port hipotalamo-hipofizar.* La nivelul hipofizei anterioare, acești hormoni de eliberare și de inhibare acționează asupra celulelor glandei reglându-le secreția. Acest sistem de reglare va fi prezentat în următoarea secțiune a acestui capitol.

Hipotalamusul primește semnale de la numeroase arii ale sistemului nervos. Astfel, atunci când o persoană este expusă unui stimul dureros, o componentă a semnalului dureros este transmisă și către hipotalamus. În mod similar, emoțiile puternice, fie că sunt stări depresive, fie că sunt stări de agitație, sunt semnalizate hipotalamusului. Stimulii olfactivi care indică mirosuri plăcute sau neplăcute trimit hipotalamusului semnale importante, direct sau prin intermediul nucleilor amigdalei. Chiar și concentrațiile sangvine ale compușilor nutritivi, electroliților, apei și ale diferiților hormoni stimulează sau inhibă diferite regiuni ale hipotalamusului. Astfel, hipotalamusul reprezintă un centru de colectare a informațiilor referitoare la homeostazia internă a organismului, o mare parte dintre aceste informații fiind folosite pentru controlul secreției multor hormoni hipofizari cu un rol important global.

Table 76-1 Celulele și hormonii din hipofiza anterioară și efectele lor fiziologice

Celule	Hormon	Structură chimică	Acțiuni fiziologice
Somatotrope	Hormon de creștere (GH) (somatotropină)	Lanț unic din 191 aminoacizi	Stimulează creșterea; stimulează secreția IGF-1; stimulează lipoliza; inhibă acțiunile insulinei asupra metabolismului glucidic și lipidic
Corticotrope	Hormon adrenocorticotrop (ACTH) (corticotropină)	Lanț unic din 39 aminoacizi	Stimulează sinteza de glucocorticoizi și androgeni corticosuprarenalieni; menține dimensiunile zonei fasciculate și reticulare a corticosuprarenalei
Tirotrope	Tirotropina (TSH) (hormon stimulator al secreției tiroidiene)	Glicoproteină cu două subunități, α (89 aminoacizi) și β (112 aminoacizi)	Stimulează sinteza de hormoni tiroidieni de către celulele foliculare tiroidiene; menține dimensiunile celulelor foliculare
Gonadotrope	Hormon foliculostimulant (FSH)	Glicoproteină cu două subunități, α (89 aminoacizi) și β (112 aminoacizi)	Stimulează dezvoltarea foliculilor ovarieni; reglează spermatogeneza la nivelul testiculelor
	Hormon luteinizant (LH)	Glicoproteină cu două subunități, α (89 aminoacizi) și β (115 aminoacizi)	Induce ovulația și formarea corpului galben ovarian; stimulează sinteza ovariană de estrogeni și progesteron; stimulează producția testiculară de testosteron
Lactotrope-mamotrope	Prolactină (PRL)	Lanț unic din 198 aminoacizi	Stimulează secreția și sinteza lactată

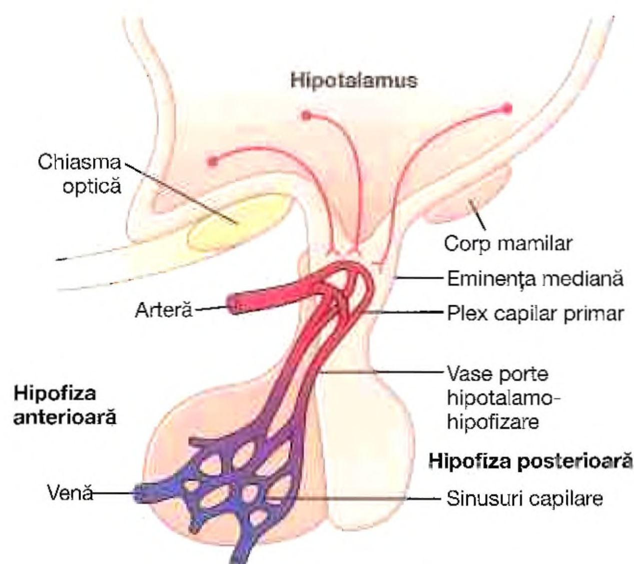


Figura 76-4. Sistemul port hipotalamo-hipofizar.

SISTEMUL VASCULAR PORT HIPOTALAMO-HIPOFIZAR AL HIPOFIZEI ANTERIOARE

Hipofiza anterioară este o glandă bogat vascularizată, între celulele glandulare existând o rețea extinsă de sinusuri capilare. Aproape întreaga cantitate de sânge care pătrunde în aceste sinusuri traversează inițial un alt pat capilar localizat în hipotalamusul inferior. Sângele ajunge apoi prin intermediul *sistemului vascular port hipotalamo-hipofizar* în sinusurile hipofizei anterioare. În **Figura 76-4** este ilustrată regiunea inferioară a hipotalamusului, denumită *eminența mediană*, conectată inferior cu tija pituitară. Arteriolele pătrund în eminența mediană, iar alte vase de dimensiuni mici se întorc la suprafață și se unesc pentru a forma sistemul vascular port hipotalamo-hipofizar. Aceste vase au un traiect descendent de-a lungul tijei pituitare și au rolul de a transporta sângele în sinusurile vasculare ale hipofizei anterioare.

Hormonii hipotalamici eliberatori și inhibitori sunt secretați la nivelul eminenței mediane. Neuroni speciali din hipotalamus sintetizează și secretă *hormoni hipotalamici eliberatori* sau *inhibitori* care reglează secreția hormonală a hipofizei anterioare. Acești neuroni își au originea în diferite regiuni ale hipotalamusului și își trimit fibrele nervoase către eminența mediană și *tuber cinereum*, o prelungire a țesutului hipotalamic către tija pituitară.

Terminațiile acestor fibre diferă de majoritatea terminațiilor din sistemul nervos central prin aceea că funcția lor nu este de a transmite semnale de un neuron la altul, ci de a secreta hormonii hipotalamici eliberatori și inhibitori în lichidul extracelular. Acești hormoni sunt absorbiți imediat în sistemul port hipotalamo-hipofizar și transportați direct în sinusurile vasculare ale hipofizei anterioare.

Hormonii hipotalamici eliberatori și inhibitori controlează secreția hormonală a hipofizei anterioare. Funcția hormonilor eliberatori și inhibitori este aceea de a controla secreția hormonilor hipofizei anterioare. În cazul majorității hormonilor hipofizei anterioare, rolul cel mai important îl au hormonii eliberatori, dar în cazul prolactinei, controlul major îl exercită, probabil, un hormon hipotalamic inhibitor. În **Tabelul 76-2** sunt prezentați principalii hormoni hipotalamici eliberatori și inhibitori, care sunt următorii:

1. *Hormonul de eliberare a tirotropinei* (TRH), care determină eliberarea tirotropinei
2. *Hormonul de eliberare a corticotropinei* (CRH), care determină eliberarea adrenocorticotropinei

Table 76-2 Hormonii hipotalamici de eliberare și hormonii inhibitori care controlează secreția hipofizei anterioare

Hormon	Structură	Efectul principal asupra hipofizei anterioare
Hormonul de eliberare a tirotropinei (TRH)	Peptid din 3 aminoacizi	Stimulează secreția de TSH a celulelor tirotrope
Hormonul de eliberare a gonadotropinelor (GnRH)	Lanț unic din 10 aminoacizi	Stimulează secreția de FSH și LH a celulelor gonadotrope
Hormonul de eliberare a corticotropinei (CRH)	Lanț unic din 41 aminoacizi	Stimulează secreția de ACTH a celulelor corticotrope
Hormonul de eliberare a hormonului de creștere (GHRH)	Lanț unic din 44 aminoacizi	Stimulează secreția de hormon de creștere a celulelor somatotrope
Hormonul de inhibare a hormonului de creștere (somatostatina)	Lanț unic din 14 aminoacizi	Inhibă secreția de hormon de creștere a celulelor somatotrope
Hormonul de inhibare a prolactinei (PIH)	Dopamină (catecolamină)	Inhibă sinteza și secreția de prolactină a celulelor lactotrope

ACTH, hormon adrenocorticotrop; FSH, hormon foliculostimulant; LH, hormon luteinizant; TSH, tirotropină.

3. *Hormonul de eliberare a hormonului de creștere* (GHRH), care determină secreția hormonului de creștere, și *hormonul de inhibare a hormonului de creștere* (GHIH), numit și *somatostatină*, care inhibă eliberarea hormonului de creștere
4. *Hormonul de eliberare a gonadotropinelor* (GnRH), care determină eliberarea celor doi hormoni gonadotropi, hormonul luteinizant (LH) și hormonul foliculostimulant (FSH)
5. *Hormonul de inhibare a prolactinei* (PIH), care determină inhibarea secreției de prolactină

Există și alți hormoni hipotalamici, dintre care unul stimulează secreția de prolactină, iar probabil alții inhibă eliberarea hormonilor hipofizei anterioare. Fiecare dintre hormonii hipotalamici cu rol important va fi discutat în detaliu pe măsură ce vor fi prezentate sistemele hormonale controlate de aceștia în cadrul acestui capitol și a celor ce urmează.

Arii specifice din hipotalamus controlează secreția hormonilor hipotalamici eliberatori și inhibitori. Toți sau majoritatea hormonilor hipotalamici sunt secretați de către terminațiile nervoase la nivelul eminenței mediane înainte de a fi transportați către hipofiza anterioară. Stimularea electrică a acestei regiuni excită terminațiile nervoase și determină consecutiv eliberarea tuturor hormonilor hipotalamici. Totuși, corpii celulari ai neuronilor ale căror terminații ajung în eminența mediană sunt localizați în alte arii distincte ale hipotalamusului sau în arii strâns corelate din paleocortex. Localizarea specifică a corpilor celulari ai neuronilor care sintetizează diferiții hormoni hipotalamici eliberatori sau inhibitori este deocamdată puțin cunoscută, astfel încât nu se va încerca delimitarea strictă a acestor arii.

EFECTELE FIZIOLOGICE ALE HORMONULUI DE CREȘTERE

Toții hormonii principali ai hipofizei anterioare, cu excepția hormonului de creștere, își exercită efectele majore în special prin stimularea unor glande țintă, precum tiroida, corticosuprarenala, ovarele, testiculele sau glandele mamare. Funcțiile fiecăruia dintre acești hormoni hipofizari sunt strâns legate de funcțiile respectivei glande țintă, iar de aceea, cu excepția hormonului de creștere, rolurile lor vor fi discutate în capitolele care urmează împreună cu glandele pe care le controlează. Hormonul de creștere nu acționează asupra unei glande țintă specifice, ci își exercită efectele direct asupra tuturor țesuturilor organismului sau asupra majorității acestora.

HROMONUL DE CREȘTERE STIMULEAZĂ CREȘTEREA MULTOR ȚESUTURI DIN ORGANISM

Hormonul de creștere, numit și *hormonul somatotrop* sau *somatotropina*, este o moleculă proteică de dimensiuni mici alcătuită dintr-un singur lanț de 191 de aminoacizi și are o greutate moleculară de 22.005. Acesta stimulează creșterea majorității țesuturilor care au capacitate de creștere. Hormonul induce creșterea dimensiunilor celulare și amplificarea mitozelor, determinând dezvoltarea unui număr mai mare de celule și diferențierea specifică a anumitor tipuri de celule, precum cele responsabile de creșterea osului și celulele musculare primordiale.

Figura 76-5 reprezintă grafic evoluția greutății la doi șobolani născuți în același timp, aflați în plină creștere; unul a primit injecții zilnice cu hormon de creștere, iar celălalt nu. Figura ilustrează accelerarea creșterii în cazul șobolanului care a primit hormon de creștere, atât în primele zile de viață cât și după ce ambii șobolani au ajuns la vârsta adultă. În stadiile inițiale ale dezvoltării, toate organele șobolanului tratat au crescut proporțional în dimensiuni; la vârsta adultă însă, creșterea în lungime a majorității oaselor a încetat, dar multe dintre țesuturile moi au continuat să se dezvolte. Acest lucru este urmarea faptului că, odată ce epifizele oaselor lungi s-au unit cu diafizele, creșterea ulterioară în lungime a osului nu mai este posibilă, chiar dacă multe alte țesuturi ale organismului se pot dezvolta în continuare pe tot parcursul vieții.

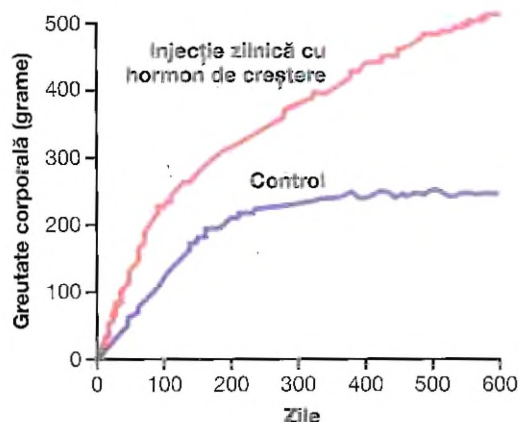


Figura 76-5. Comparație între creșterea în greutate a unui șobolan care primește zilnic injecții cu hormon de creștere și cea a unui șobolan de aceeași vârstă care nu primește tratament cu hormon de creștere.

EFECTELE METABOLICE ALE HORMONULUI DECREȘTERE

Pe lângă efectele sale generale de stimulare a creșterii, hormonul de creștere prezintă multiple efecte metabolice, printre care (1) amplificarea ratei de sinteză a proteinelor în majoritatea celulelor din organism; (2) stimularea mobilizării acizilor grași din țesutul adipos, cu creșterea nivelurilor sangvine ale acizilor grași și amplificarea utilizării acizilor grași în vederea obținerii de energie; și (3) scăderea ratei de utilizare a glucozei în întregul organism. Astfel, hormonul de creștere amplifică sinteza de proteine, reduce depozitele lipidice și conservă glucidele.

Hormonul de creștere stimulează acumularea proteinelor în țesuturi

Deși mecanismele exacte prin care hormonul de creștere determină acumularea de proteine în țesuturi nu sunt complet înțelese, se cunosc o serie de acțiuni ale hormonului care pot conduce la amplificarea acestui proces.

Amplificarea transportului aminoacizilor prin membrana celulară. Hormonul de creștere are un efect direct de potențare a transportului majorității aminoacizilor prin membrana celulară către interiorul celulei. Acest lucru conduce la creșterea concentrației intracelulare a aminoacizilor, ceea ce explică cel puțin parțial amplificarea sintezei de proteine. Reglarea transportului aminoacizilor este similară reglării induse de insulină asupra transportului glucozei prin membrana celulară, după cum este prezentat în Capitolele 68 și 79.

Amplificarea translației ARN ce induce sinteza proteică la nivel ribozomal. Chiar și atunci când nivelurile intracelulare de aminoacizi nu sunt crescute, hormonul de creștere amplifică translația ARN, **determinând sinteza unor cantități crescute de proteine de către ribozomi din citoplasmă.**

Stimularea transcripției nucleare a ADN în vederea formării ARN. Acționând într-un interval mai mare de timp (între 24 și 48 ore), hormonul de creștere stimulează de asemenea transcripția ADN-ului la nivelul nucleului, determinând formarea unor cantități crescute de ARN. Acest efect induce accelerarea sintezei proteice și a creșterii, dacă există niveluri suficiente de energie, aminoacizi, vitamine și alte componente indispensabile procesului de creștere. Pe termen lung, aceasta ar putea fi cea mai importantă funcție a hormonului de creștere.

Reducerea catabolismului proteinelor și aminoacizilor. Pe lângă amplificarea sintezei de proteine, există și o reducere a degradării proteinelor celulare. O posibilă explicație a acestui efect este aceea că hormonul de creștere determină și mobilizarea unor cantități mari de acizi grași liberi din țesutul adipos, iar aceștia sunt utilizați pentru a furniza cea mai mare parte a energiei necesară celulelor organismului. Astfel, hormonul de creștere are un puternic efect de „crutare" a metabolizării proteinelor.

Rezumat. Hormonul de creștere stimulează aproape toate etapele captării intracelulare a aminoacizilor și sintezei de proteine, având totodată și un efect de reducere a metabolizării proteinelor.

Hormonul de creștere stimulează utilizarea lipidelor pentru producerea de energie

Hormonul de creștere are un efect specific de mobilizare a acizilor grași din țesutul adipos și, prin urmare, de creștere a concentrației acizilor grași în lichidul extracelular. În plus, hormonul de creștere stimulează, la nivelul tuturor țesuturilor organismului, conversia acizilor grași în acetil coenzima A (acetil-CoA) și utilizarea ulterioară a acesteia în vederea obținerii de energie. Așadar, în prezența hormonului de creștere, lipidele sunt folosite preferențial în scop energetic, în detrimentul carbohidraților și al proteinelor.

Capacitatea hormonului de creștere de a stimula utilizarea lipidelor, alături de efectul anabolic asupra metabolismului proteic, determină creșterea masei corporale slabe. Totuși, efectul de mobilizare a grăsimilor indus de hormonul de creștere necesită câteva ore pentru a se manifesta, în timp ce amplificarea sintezei proteice începe la câteva minute de la debutul acțiunii hormonului de creștere.

Efectul „cetogen" al excesului de hormon de creștere. În prezența unor cantități excesive de hormon de creștere, mobilizarea grăsimilor din țesutul adipos poate fi amplificată într-o asemenea măsură încât la nivel hepatic se formează și sunt eliberate în lichidul extracelular cantități foarte mari de acid acetoacetic, ceea ce conduce la instalarea *cetozei.* Această mobilizare excesivă a grăsimilor din țesutul adipos determină adesea și steatoză hepatică.

Hormonul de creștere reduce utilizarea glucidelor

Hormonul de creștere prezintă multiple efecte care influențează metabolismul glucidic, printre care (1) reducerea captării glucozei în țesuturi precum mușchiul scheletic și țesutul adipos, (2) stimularea producției hepatice de glucoză, și (3) amplificarea secreției de insulină.

Fiecare dintre aceste modificări este consecința „rezistenței la insulină" indusă de hormonul de creștere, care atenuează efectele insulinei de stimulare a captării și utilizării glucozei în mușchiul scheletic și țesutul adipos și de inhibare a gluconeogenezei (producției de glucoză) hepatice; aceasta determină creșterea concentrației serice a glucozei și amplificarea compensatorie a secreției de insulină. Din aceste motive, se consideră că efectele hormonului de creștere sunt *diabetogene*, iar secreția excesivă de hormon de creștere poate produce tulburări metabolice similare celor întâlnite la pacienții cu diabet zaharat tip 2 (non-insulinodependent), care prezintă de asemenea rezistență la efectele metabolice ale insulinei.

Nu se cunosc mecanismele precise prin care hormonul de creștere determină insulinorezistență și scăderea utilizării glucozei de către celule. Totuși, creșterea concentrațiilor sangvine ale acizilor grași indusă de hormonul de creștere contribuie probabil la perturbarea acțiunilor insulinei asupra utilizării glucozei la nivel tisular. Studii experimentale au demonstrat faptul că o creștere a nivelurilor sangvine ale acizilor grași peste valoarea normală se asociază cu o reducere rapidă a sensibilității ficatului și mușchiului scheletic la efectele insulinei asupra metabolismului glucidic.

Necesarul de insulină și glucide pentru exercitarea efectelor de stimulare a creșterii ale hormonului de creștere

Hormonul de creștere nu își manifestă efectele de promovare a creșterii la animalele lipsite de pancreas; de asemenea, stimularea creșterii este absentă dacă din dietă sunt excluse glucidele. Acest lucru demonstrează necesitatea existenței unei acțiuni adecvate a insulinei și a disponibilității unei cantități suficiente de glucide pentru ca efectele hormonului de creștere să se poată exercita. Glucidele și insulina sunt necesare, în parte, pentru a asigura furnizarea energiei utilizate în metabolismul creșterii, dar se pare că există și alte efecte. O importanță specială o are capacitatea insulinei de a amplifica transportul unor aminoacizi în interiorul celulei, în același fel în care stimulează transportul glucozei.

HORMONUL DE CREȘTERE STIMULEAZĂ CREȘTEREA CARTILAJULUI ȘI A OSULUI

Deși hormonul de creștere stimulează acumularea de proteine și creșterea în aproape toate țesuturile organismului, cel mai evident efect al acestui hormon este de a stimula creșterea structurilor scheletului. Aceasta este consecința mai multor acțiuni ale hormonului de creștere asupra osului, printre care (1) stimularea utilizării de proteine de către condrocite și celulele osteogenice ce determină creșterea osului, (2) amplificarea ratei de reproducere a acestor celule, și (3) un efect specific de transformare a condrocitelor în celule osteogenice, inducându-se astfel formarea de os nou.

Există două mecanisme principale prin care se realizează creșterea osoasă. În primul rând, ca răspuns la stimularea exercitată de hormonul de creștere, oasele lungi cresc în lungime la nivelul cartilajelor epifizare, unde epifizele de la capetele osului sunt separate de diafize. Această creștere constă inițial în formarea de cartilaj nou, urmată de transformarea acestuia în os nou, ceea ce determină alungirea diafizelor și distanțarea suplimentară a epifizelor. Totodată, cartilajul epifizar suferă un proces de epuizare progresivă, astfel încât la sfârșitul adolescenței nu mai există cartilaj epifizar capabil să producă o creștere suplimentară a osului. În acest moment, are loc fuziunea dintre diafiză și epifiză, la fiecare dintre capetele osului, astfel încât nu mai este posibilă creșterea în lungime a osului respectiv.

În al doilea rând, *osteoblaștii* localizați în periost și în unele cavități osoase au capacitatea de a depune os nou pe suprafața osului mai vechi. Simultan, *osteoclastele* din os (prezentate în detaliu în Capitolul 80) îndepărtează osul mai vechi. Atunci când rata formării de os nou este mai mare decât rata reabsorbției, osul crește în grosime. *Hormonul de creștere stimulează puternic osteoblaștii.* Prin urmare, sub influența hormonului de creștere, oasele se pot îngroșa continuu pe tot parcursul vieții; acest lucru este valabil mai ales pentru oasele cu osificare membranoasă. De exemplu, stimularea și creșterea oaselor mandibulei poate continua și după perioada de adolescență, ceea ce determină protruzia bărbiei și a arcadei dentare inferioare. De asemenea, oasele craniului pot crește în grosime, dând naștere unor proeminențe osoase supraorbitale.

MULTE DINTRE EFECTELE HORMONULUI DE CREȘTERE SUNT EXERCITATE CU AJUTORUL UNOR SUBSTANȚE INTERMEDIARE DENUMITE SOMATOMEDINE

Dacă se introduce hormon de creștere într-o cultură de condrocite cartilaginoase, acesta nu va induce în general nici proliferarea și nici creșterea dimensiunilor condrocitelor. În schimb, injectarea hormonului direct în corpul animalului va determina proliferarea și creșterea acelorași celule.

Pe scurt, hormonul de creștere induce la nivelul ficatului (și, într-o măsură mult mai mică, la nivelul altor câteva țesuturi) sinteza unor proteine de dimensiuni mici denumite *somatomedine* care au un efect puternic de stimulare a tuturor etapelor creșterii osoase. Multe dintre efectele somatomedinelor asupra procesului de creștere sunt asemănătoare efectelor insulinei. De aceea, somatomedinele au fost denumite și *factori de creștere insulin-like (IGF) (factori de creștere de tip insulinic).*

Au fost izolate cel puțin patru somatomedine, însă cea mai importantă dintre acestea este *somatomedina C* (numită și factorul de creștere de tip insulinic 1, sau IGF-1). Greutatea moleculară a somatomedinei C este de aproximativ 7500, iar concentrația sa plasmatică este proporțională cu rata de secreție a hormonului de creștere.

Pigmeii din Africa au o incapacitate congenitală de a sintetiza cantități suficiente de somatomedină C. Prin urmare, deși concentrația plasmatică a hormonului de creștere este normală sau chiar crescută, nivelul plasmatic al somatomedinei C este scăzut, ceea ce explică înălțimea redusă a acestor indivizi. Există și alte categorii de pacienți cu nanism (e.g., cei cu sindrom Lévi-Lorain) care se confruntă cu aceeași problemă.

S-a afirmat că majoritatea, dacă nu chiar toate, efectele asupra creșterii ale hormonului de creștere sunt mediate de somatomedina C și alte somatomedine, și nu sunt rezultatul direct al acțiunii hormonului de creștere asupra oaselor și a altor

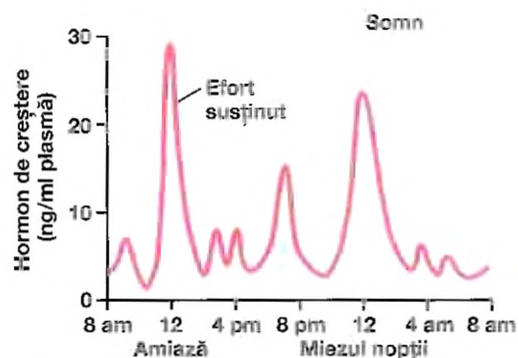


Figura 76-6. Variația tipică a secreției hormonului de creștere pe parcursul zilei, demonstrând în special efectul puternic al efortului fizic intens și rata înaltă a secreției hormonului de creștere din primele ore de somn profund.

țesuturi periferice. Chiar și așa, experimentele au demonstrat că injectarea hormonului de creștere direct în cartilajele epifizare la animalele vii determină creșterea acestor arii cartilaginoase, iar cantitatea de hormon de creștere necesară pentru obținerea acestui efect este minimă. Unele aspecte ale ipotezei somatomedinelor sunt încă discutabile. Este posibil ca la nivel tisular local hormonul de creștere să determine sinteza unor cantități de somatomedină C suficiente pentru a induce creșterea locală a cartilajului. Este de asemenea posibil ca hormonul de creștere să fie direct responsabil de amplificarea creșterii în unele țesuturi, iar mecanismul somatomedinelor să reprezinte o cale alternativă de accelerare a creșterii, care nu este întotdeauna necesară.

Durata scurtă de acțiune a hormonului de creștere în contrast cu efectele prelungite ale somatomedinei C. Hormonul de creștere se leagă slab de proteinele plasmatice din sânge. Prin urmare, el trece rapid din circulație în țesuturi, având un timp de înjumătățire în circulație mai mic de 20 de minute. În schimb, somatomedina C se leagă puternic de o proteină de transport din sânge, care, similar somatomedinei C, este sintetizată ca răspuns la acțiunea hormonului de creștere. În consecință, somatomedina C trece lent din sânge în țesuturi, având un timp de înjumătățire de aproximativ 20 de ore. Acest lucru prelungește semnificativ efectele de stimulare a creșterii induse de descărcarea pulsatilă a hormonului de creștere, prezentată în **Figura 76-6.**

REGLAREA SECREȚIEI HORMONULUI DE CREȘTERE

După adolescență, secreția hormonului de creștere scade lent odată cu înaintarea în vârstă, ajungând la vârstele foarte înaintate la aproximativ 25% din nivelul înregistrat în adolescență.

Hormonul de creștere este secretat într-o manieră pulsatilă, cu creșteri și descreșteri. Mecanismele exacte care reglează secreția hormonului de creștere nu sunt complet înțelese, dar se știe că aceasta este stimulată de câțiva factori legați de starea de nutriție a persoanei respective sau de nivelul de stres la care este expusă, și anume: (1) *inaniția*, în special dacă se asociază cu *malnutriție proteică severă*; (2) *hipoglicemia* sau *scăderea concentrației acizilor grași din sânge*; (3) *efortul fizic*; (4) *emoția*; (5) *traumatismele*; și (6) *grelina*, un hormon secretat de stomac înainte de o masă. De asemenea, în mod caracteristic, secreția hormonului de creștere este stimulată în primele două ore de *somn profund*, după cum se arată în **Figura 76-6. Tabelul 76-3** sintetizează o parte din factorii cunoscuți a influența secreția hormonului de creștere.

Table 76-3 Factori care stimulează sau inhibă secreția hormonului de creștere

Stimulează secreția hormonului de creștere	Inhibă secreția hormonului de creștere
Scăderea glicemiei	Creșterea glicemiei
Scăderea nivelului acizilor grași liberi în sânge	Creșterea nivelului acizilor grași liberi în sânge
Creșterea nivelului aminoacizilor în sânge (arginina)	Vârsta înaintată
Inaniția sau postul alimentar, deficitul de proteine	Obezitatea
Traumatismele, stresul, agitația	Hormonul de inhibare a hormonului de creștere (somatostatina)
Efortul fizic	Hormonul de creștere (administrat exogen)
Testosteronul, estrogenii	Somatomedinele (factorii de creștere similari insulinei)
Somnul profund (stadiile II și IV)	Creșterea glicemiei
Hormonul de eliberare a hormonului de creștere	Creșterea nivelului acizilor grași liberi în sânge
Grelina	

La adult, concentrația plasmatică normală a hormonului de creștere este cuprinsă între 1,6 și 3 ng/ml; iar la copii și adolescenți este de aproximativ 6 ng/ml. Aceste valori pot ajunge până la niveluri de 50 ng/ml după depleția depozitelor de proteine și glucide ce apare în contextul inaniției prelungite.

În afecțiuni acute, hipoglicemia este un stimulator mult mai puternic al secreției de hormon de creștere decât reducerea bruscă a aportului de proteine. Pe de altă parte, în afecțiuni cronice, secreția hormonului de creștere pare a fi mai degrabă corelată cu gradul de depleție a proteinelor celulare decât cu gradul deficitului de glucoză. De exemplu, nivelurile extrem de mari ale hormonului de creștere întâlnite în contextul inaniției sunt strâns legate de gradul de depleție proteică.

Figura 76-7 demonstrează efectul deficitului de proteine asupra concentrației plasmatice a hormonului de creștere și efectul suplimentării cu proteine a dietei. Prima coloană evidențiază nivelurile foarte mari ale hormonului de creștere la copiii cu deficit proteic extrem apărut în contextul stării de malnutriție proteică numită *kwashiorkor;* a doua coloană prezintă nivelurile hormonului la aceiași copii după 3 zile de terapie cu dietă conținând cantități mai mult decât suficiente de glucide, demonstrând că glucidele nu au determinat scăderea concentrației plasmatice a hormonului de creștere. A treia și a patra coloană evidențiază nivelurile hormonului de creștere după 3 și, respectiv, 25 de zile de terapie cu suplimente proteice, demonstrând reducerea concomitentă a concentrațiilor hormonului.

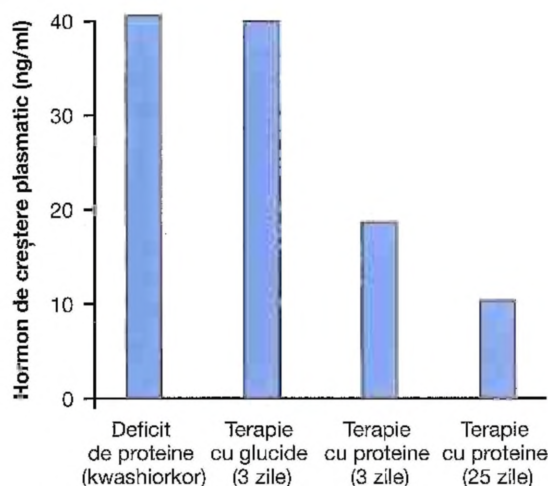


Figura 76-7. Efectul deficitului proteic extrem din boala kwashiorkor asupra concentrației plasmatice a hormonului de creștere. Se observă, totodată, ineficiența terapiei cu glucide, dar și succesul terapiei cu proteine în reducerea concentrațiilor hormonului de creștere. (*Date din Pimstone BL, Barbezat G, Hansen JD, et al: Studies on growth hormone secretion in protein-calorie malnutrition. Am J Clin Nutr 21:482, 1968.*)

Aceste rezultate demonstrează faptul că în condiții de malnutriție proteică severă, un aport caloric adecvat nu este suficient pentru a corecta producția excesivă de hormon de creștere. Deficitul proteic trebuie la rândul lui corectat pentru ca nivelurile hormonului de creștere să revină la valorile normale.

Rolul hipotalamusului, hormonului de eliberare a hormonului de creștere și al somatostatinei în reglarea secreției hormonului de creștere

Din prezentarea anterioară a numeroșilor factori care pot influența secreția hormonului de creștere, sunt ușor de înțeles dificultățile pe care le întâlnesc fiziologii în încercarea de a desluși căile de reglare a secreției acestui hormon. Se cunoaște faptul că secreția hormonului de creștere este controlată de doi factori secretați de hipotalamus și transportați apoi către hipofiza anterioară prin intermediul sistemului vascular port hipotalamo-hipofizar. Acești factori sunt *hormonul de eliberare a hormonului de creștere (GHRH)* și *hormonul de inhibare a hormonului de creștere* (denumit și *somatostatină*). Ambii sunt polipeptide; GHRH este alcătuit din 44 aminoacizi, iar somatostatina este alcătuită din 14 aminoacizi.

Regiunea hipotalamusului responsabilă de secreția GHRH este nucleul ventromedial; aceasta este aceeași regiune a hipotalamusului care este sensibilă la variațiile glicemiei, inducând senzația de sațietate în stările hiperglicemice și senzația de foame în hipoglicemii. Secreția de somatostatină este controlată de alte regiuni ale hipotalamusului aflate în imediata vecinătate. De aceea, se consideră că semnalele care determină modificarea comportamentului alimentar al unei persoane influențează și rata de secreție a hormonului de creștere.

În mod similar, semnalele hipotalamice asociate unei stări emoționale, unui stres sau unui traumatism pot afecta mecanismele de control hipotalamic al secreției hormonului de creștere. Practic, experimentele au demonstrat faptul că dopamina, catecolaminele și serotonina, substanțe eliberate fiecare de către un alt sistem neuronal din hipotalamus, pot amplifica rata de secreție a hormonului de creștere.

Reglarea secreției de hormon de creștere este probabil mediată, în cea mai mare parte, de GHRH și nu de hormonul inhibitor somatostatină. GHRH stimulează secreția de hormon de creștere prin legarea de receptori membranari specifici localizați pe suprafața exterioară a celulelor hipofizare secretante de hormon de creștere. Receptorii activează sistemul adenilat ciclazei din interiorul membranei celulare, ceea ce determină creșterea nivelului intracelular de adenozin monofosfat ciclic (AMPc). Acest lucru are atât consecințe pe termen scurt, cât și efecte pe termen lung. Pe termen scurt, efectul este de intensificare a transportului ionilor de calciu în interiorul celulei; consecutiv, în decurs de câteva minute, are loc fuziunea cu membrana celulară a veziculelor secretoare care transportă hormonul de creștere, urmată de eliberarea hormonului în circulație. Efectul pe termen lung constă în potențarea transcripției genice intranucleare, ceea ce va stimula sinteza unor noi molecule de hormon de creștere.

Atunci când hormonul de creștere este administrat direct în circulația unui animal de laborator timp de câteva ore, rata de secreție a hormonului endogen se va reduce. Acest fapt demonstrează că secreția hormonului de creștere este influențată de mecanismul tipic de feedback negativ, ceea ce este valabil practic pentru toți hormonii. Nu este însă clară natura acestui mecanism de feedback și nici dacă procesul este mediat în principal prin inhibarea GHRH sau prin potențarea somatostatinei, care inhibă secreția hormonului de creștere.

În concluzie, cunoștințele referitoare la reglarea secreției hormonului de creștere nu sunt suficiente pentru a contura o imagine completă. Totuși, având în vedere amplificarea semnificativă a secreției hormonului în perioadele de inaniție, precum și efectele importante pe termen lung de stimulare a sintezei proteice și a creșterii tisulare, poate fi propus următorul mecanism: principalul factor de control pe termen lung al secreției hormonului de creștere îl constituie starea de nutriție a țesuturilor, în special gradul de nutriție proteică. Altfel spus, deficitele nutriționale sau creșterea necesarului tisular de proteine intracelulare – de exemplu, după o perioadă de efort fizic intens, când statusul nutrițional al mușchilor este precar – determină pe anumite căi creșterea ratei de secreție a hormonului de creștere. La rândul său, hormonul de creștere stimulează sinteza de proteine noi, conservând în același timp proteinele deja existente în celule.

Anomalii ale secreției hormonului de creștere

Panhipopituitarismul. Panhipopituitarismul desemnează reducerea secreției tuturor hormonilor hipofizei anterioare. Această hiposecreție poate fi congenitală (prezentă de la momentul nașterii) sau poate să apară brusc sau treptat într-un anumit moment al vieții, cel mai frecvent cauza fiind

dezvoltarea unei tumori hipofizare care distruge glanda pituitară.

Panhipopituitarismul la adult. Panhipopituitarismul care apare la vârstă adultă este adesea consecința uneia din următoarele trei afecțiuni mai frecvente. Există două tipuri de tumori, craniofaringioamele și tumorile cromofobe, care pot comprima glanda pituitară până când celulele hipofizei anterioare își pierd parțial sau aproape complet funcția. Cea de-a treia cauză este tromboza vaselor hipofizare. Această anomalie apare ocazional la femei în perioada postpartum, din cauza șocului circulator.

Efectele generale ale panhipopituitarismului la adult constau în (1) hipotiroidism, (2) scăderea sintezei de glucocorticoizi a corticosuprarenalelor, și (3) diminuarea secreției de hormoni gonadotropi, cu pierderea consecutivă a funcției sexuale. Astfel, tabloul clinic corespunde unei persoane letargice (din cauza absenței hormonilor tiroidieni) care crește în greutate (ca urmare a incapacității de mobilizare a lipidelor în lipsa hormonului de creștere, a hormonului adrenocorticotrop, hormonilor corticosuprarenalieni și a hormonilor tiroidieni) și care și-a pierdut funcția sexuală. Cu excepția tulburărilor funcției sexuale, pacienții pot fi tratați adecvat prin administrarea hormonilor corticosuprarenalieni și a celor tiroidieni.

Nanismul. Cele mai multe cazuri de nanism sunt consecința deficitului generalizat al secreției hormonilor hipofizei anterioare (panhipopituitarism) instalat în perioada copilăriei. În general, diferitele regiuni ale corpului se dezvoltă cu respectarea proporțiilor corecte între segmente, dar rata creșterii este semnificativ diminuată. Un copil care a ajuns la vârsta de 10 ani poate prezenta dezvoltarea fizică a unui copil de 4-5 ani, iar aceeași persoană la vârsta de 20 de ani poate avea aspectul unui copil în vârstă de 7-10 ani.

Perioada de pubertate este absentă la persoanele cu nanism panhipofizar, în cazul cărora nu sunt secretate niciodată cantități suficiente de hormoni gonadotropi pentru o funcție sexuală normală la vârsta adultă. Totuși, la o treime dintre acești pacienți cu nanism, deficitul nu interesează decât linia hormonului de creștere; aceste persoane vor prezenta maturare sexuală și, ocazional, pot avea și funcție reproductivă. La o parte dintre pacienții cu nanism (pigmeii din Africa și cei cu nanism Lévi-Lorain), rata de secreție a hormonului de creștere este normală sau chiar crescută, însă există o incapacitate ereditară de a sintetiza somatomedina C, care reprezintă etapa cheie în exercitarea efectelor asupra creșterii ale hormonului de creștere.

Tratamentul cu hormon de creștere uman. Hormonii de creștere ai diferitelor specii de animale au o structură suficient de diferită astfel încât vor stimula dezvoltarea numai la specia de la care provin sau, cel mult, la speciile înrudite. Din acest motiv, hormonul de creștere obținut de la animale inferioare (exceptând într-o oarecare măsură primatele) nu este eficient la om. În consecință, hormonul de creștere specific ființei umane este numit *hormon de creștere uman*, pentru a-l diferenția de toate celelalte tipuri.

În trecut, deoarece hormonul de creștere era obținut din prelucrarea glandelor pituitare umane, cantitățile nu erau suficiente pentru a trata pacienții cu deficit de hormon de creștere, cu excepția situațiilor în care aceștia erau implicați într-un studiu clinic de cercetare științifică. Din fericire, hormonul de creștere uman poate fi sintetizat în prezent de bacterii din familia *Escherichia coli*, ca rezultat al succesului aplicațiilor tehnologiei de recombinare a ADN. Prin urmare, la ora actuală, acest hormon este disponibil în cantități suficiente pentru a fi administrat în scop terapeutic. Vindecarea poate fi completă la persoanele cu nanism care au deficit izolat de hormon de creștere dacă tratamentul este administrat din perioada copilăriei. Hormonul de creștere uman poate fi benefic și în alte tulburări metabolice, având în vedere gama largă de funcții metabolice ale acestui hormon.

Gigantismul. Uneori, celulele acidofile din hipofiza anterioară, responsabile de sinteza hormonului de creștere, devin extrem de active, iar ocazional la nivelul glandei se pot dezvolta chiar tumori acidofile. Ca urmare, se sintetizează cantități mari de hormon de creștere. Toate țesuturile corpului vor suferi un proces de creștere rapidă, inclusiv oasele. Dacă afecțiunea debutează înainte de adolescență, adică înainte de fuziunea dintre epifizele și diafizele oaselor lungi, persoana afectată va crește în înălțime, uneori până la 2,4 m – afecțiune numită gigantism.

Persoanele cu gigantism prezintă de obicei *hiperglicemie*, iar celulele beta ale insulelor Langerhans din pancreas au tendința de a degenera deoarece devin hiperactive consecutiv hiperglicemiei. În consecință, aproximativ 10% dintre persoanele cu gigantism vor dezvolta într-un anumit moment al evoluției bolii *diabet zaharat* manifest clinic.

În absența tratamentului, majoritatea persoanelor cu gigantism vor dezvolta în cele din urmă panhipopituitarism deoarece afecțiunea este de obicei cauzată de o tumoră a glandei pituitare care se dezvoltă până când glanda este complet distrusă. Acest deficit generalizat al hormonilor hipofizari determină, în general, decesul la vârsta de adult tânăr. Totuși, după stabilirea diagnosticului de gigantism, efectele ulterioare pot fi prevenite prin înlăturarea tumorii prin mijloace de microchirurgie sau prin radioterapie aplicată glandei pituitare.

Acromegalia. Dacă tumora acidofilă se dezvoltă după adolescență – adică după fuziunea dintre epifizele și diafizele oaselor lungi – creșterea în înălțime nu mai este posibilă, dar oasele se pot îngroșa în continuare, în paralel cu creșterea țesuturilor moi. Această afecțiune, prezentată în **Figura 76-8**, este cunoscută sub numele de *acromegalie*. Creșterea în dimensiuni este marcată în special la nivelul oaselor mâinilor și picioarelor, precum și la nivelul *oaselor membranoase*, printre care oasele craniului, nasului, bosele frontale, crestele supraorbitale, mandibula și regiuni ale vertebrelor, deoarece creșterea lor nu încetează la adolescență. În consecință, mandibula proemină către anterior, uneori chiar cu 1,5 cm, regiunea frontală devine proeminentă din cauza dezvoltării în exces a crestelor supraorbitale, dimensiunea nasului se dublează față de normal, picioarele cresc în dimensiuni astfel încât numărul de la pantof ajunge la 49 sau chiar mai mare, iar degetele devin extrem de groase astfel încât mâinile au dimensiuni de aproape două ori mai mari decât cele normale. Pe lângă aceste efecte, modificările vertebrale determină de obicei o poziție curbată a toracelui posterior, cunoscută clinic sub denumirea de *cifoză*. În plus,



Figura 76-8. Pacientă cu acromegalie.

multe organe alcătuite din țesuturi moi, precum limba, ficatul și în special rinichii, își măresc mult dimensiunile.

Rolul posibil al reducerii secreției de hormon de creștere în inducerea modificărilor asociate cu îmbătrânirea

La persoanele care și-au pierdut capacitatea de a secreta hormon de creștere, unele aspecte ale procesului de îmbătrânire au o evoluție accelerată. De exemplu, o persoană în vârstă de 50 de ani privată de hormon de creștere poate avea aspectul unei persoane în vârstă de 65 de ani. Aspectul îmbătrânit pare a fi în principal urmarea reducerii acumulării de proteine în majoritatea țesuturilor organismului și a intensificării depunerii de lipide în locul acestora. Efectele fizice și fiziologice sunt accentuarea aspectului ridat al tegumentelor, scăderea funcționalității anumitor organe și reducerea masei și a forței musculare.

Odată cu înaintarea în vârstă, concentrația plasmatică medie a hormonului de creștere la individul normal se modifică aproximativ după modelul de mai jos:

Vârstă (ani)	ng/ml
5-20	6
20-40	3
40-70	1,6

Astfel, este posibil ca unele dintre efectele normale ale înaintării în vârstă să fie rezultatul scăderii secreției de hormon de creștere. Practic, unele studii care au urmărit administrarea terapiei cu hormon de creștere la persoanele vârstnice au demonstrat trei efecte benefice importante: (1) amplificarea înglobării intratisulare a proteinelor, în special la nivel muscular; (2) reducerea depozitelor de țesut adipos; și (3) o senzație de energizare. Cu toate acestea, alte studii au arătat faptul că terapia cu hormon de creștere recombinat la pacienții vârstnici se poate asocia cu mai multe efecte adverse, printre care rezistență la insulină și diabet zaharat, edeme, sindrom de tunel carpian și artralgii (dureri articulare). În consecință, terapia cu hormon de creștere recombinat nu este în general recomandată la pacienții vârstnici sănătoși cu funcție endocrină normală.

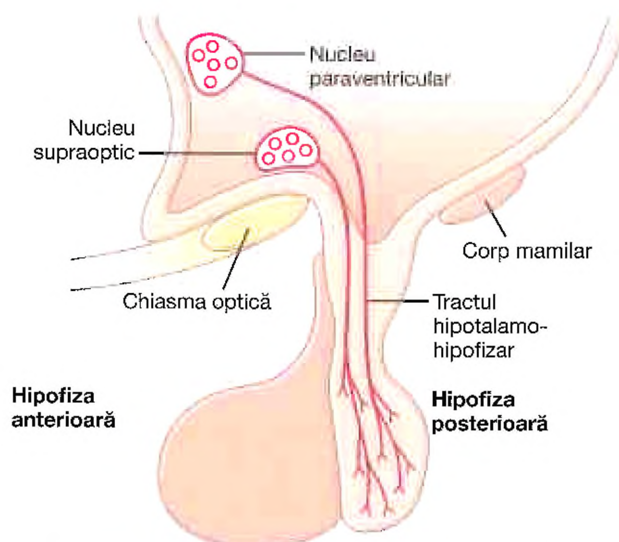


Figura 76-9. Controlul hipotalamic al hipofizei posterioare.

HIPOFIZA POSTERIOARĂ ȘI RELAȚIA ACESTEIA CU HIPOTALAMUSUL

Hipofiza posterioară, denumită și *neurohipofiză,* este alcătuită în principal din celule asemănătoare celulelor gliale numite *pituicite.* Pituicitele nu secretă hormoni; ele au doar un rol structural, de susținere a unui număr important de *fibre* și *prelungiri nervoase terminale* ale tracturilor nervoase care își au originea în *nucleii*

supraoptic și *paraventricular* ai hipotalamusului, după cum este prezentat în **Figura 76-9.** Aceste tracturi ajung la neurohipofiză prin *tija pituitară* (tija hipofizară). Terminațiile nervoase au forma unor protuberanțe bulboase care conțin numeroase granule secretorii. Aceste terminații sunt dispuse la suprafața capilarelor, nivel la care secretă doi hormoni ai hipofizei posterioare: (1) *hormonul antidiuretic* (ADH), numit și *vasopresină*, și (2) *oxitocina*.

Dacă tija pituitară este secționată superior de hipofiză, dar cu menținerea intactă a hipotalamusului, secreția hormonilor hipofizei posterioare va continua să fie normală, după o reducere tranzitorie de câteva zile; ulterior, acești hormoni vor fi secretați la nivelul fibrelor hipotalamice secționate și nu de către terminațiile nervoase în hipofiza posterioară. Explicația constă în faptul că hormonii sunt inițial sintetizați în corpurile celulare ale nucleilor supraoptic și paraventricular, după care sunt transportați în formă legată de anumite proteine „transportoare" numite *neurofizine* până la terminațiile nervoase din hipofiza posterioară; durata transportului până la glanda pituitară este de câteva zile.

ADH este sintetizat în principal în nucleul supraoptic, iar oxitocina este produsă predominant în nucleul paraventricular. Fiecare dintre acești nuclei poate sintetiza și celălalt hormon într-o cantitate aproximativ egală cu a șasea parte din cantitatea de hormon principal pe care o sintetizează.

Atunci când impulsurile nervoase sunt transmise descendent prin fibrele cu origine în nucleii supraoptic și paraventricular, hormonul este eliberat imediat din granulele secretorii ale terminațiilor nervoase prin mecanismul secretor obișnuit de *exocitoză*, fiind absorbit apoi în capilarele adiacente. Neurofizina și hormonul sunt secretate împreună, dar întrucât legătura dintre ele este slabă, hormonul se separă aproape imediat. Nu există altă funcție cunoscută a neurofizinei după ce aceasta părăsește terminațiile nervoase.

Structura chimică a hormonului antidiuretic și a oxitocinei

Atât oxitocina cât și vasopresina (ADH) sunt polipeptide, fiecare conținând nouă aminoacizi. Secvența lor de aminoacizi este următoarea:

Vasopresină: Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-Arg-GlyNH_2

Oxitocină: Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Leu- GlyNH_2

Se observă că cei doi hormoni au o structură aproape identică, excepția fiind faptul că în cazul vasopresinei, fenilalanina și arginina înlocuiesc izoleucina și leucina din molecula de oxitocină. Similitudinile din structura celor două molecule explică asemănările funcționale ale hormonilor.

EFECTELE FIZIOLOGICE ALE HORMONULUI ANTIDIURETIC

Injectarea unor cantități extrem de mici de ADH – de numai 2 nanograme – poate determina reducerea excreției hidrice la nivel renal (antidiureză). Acest efect antidiuretic este discutat în Capitolul 29. Pe scurt, în absența ADH, tubii și ductele colectoare devin aproape impermeabile pentru apă, ceea ce împiedică semnificativ reabsorbția apei, permițând astfel pierderea unor cantități importante de apă prin urină precum și diluarea semnificativă a urinei. În schimb, în prezența ADH, permeabilitatea ductelor și tubilor colectori pentru apă crește semnificativ, astfel încât cea mai mare parte a apei va fi reabsorbită pe măsură ce lichidul tubular traversează aceste ducte, ceea ce are ca rezultat conservarea apei în organism și producerea unei urini foarte concentrate.

În absența ADH-ului, membranele luminale ale celulelor epiteliale tubulare ale tubilor colectori sunt aproape impermeabile pentru apă. Totuși, în imediata vecinătate a regiunii interne a membranei celulare, există un număr important de vezicule speciale care prezintă pori cu permeabilitate mare pentru apă, numite *acvaporine*. Când ADH-ul acționează la nivelul celulei, acesta se leagă inițial de receptorii membranari care activează adenilat ciclaza și induc formarea de AMPc în citoplasma celulei tubulare. Acesta produce fosforilarea unor elemente din veziculele specializate, proces care va determina inserarea veziculelor în membrana apicală celulară, formându-se astfel zone întinse cu permeabilitate crescută pentru apă. Toate aceste evenimente se produc într-un interval de timp de 5-10 minute. Ulterior, în absența ADH-ului, întregul proces va fi reversibil în alte 5-10 minute. Astfel, apar temporar regiuni cu mulți pori ce primit pasajul liber al apei din lichidul tubular în celulele epiteliale tubulare și în lichidul interstițial renal. Ulterior, apa va fi reabsorbită prin osmoză din tubii și ductele colectoare, după cum a fost explicat în Capitolul 29 în relație cu mecanismul renal de concentrare a urinei.

REGLAREA PRODUCȚIEI DE HORMON ANTIDIURETIC

Creșterea osmolarității lichidului extracelular stimulează secreția de ADH. Dacă o soluție concentrată de electroliți este injectată în artera care irigă hipotalamusul, neuronii care secretă ADH din nucleii supraoptic și paraventricular transmit imediat impulsuri către hipofiza posterioară pentru eliberarea în circulație a unor cantități crescute de ADH, uneori secreția de ADH crescând de până la 20 de ori peste valoarea normală. În schimb, injectarea unei soluții diluate în aceeași arteră determină încetarea impulsurilor și, prin urmare, întreruperea aproape completă a secreției de ADH. Astfel, concentrația de ADH din organism poate varia de la niveluri foarte mici la niveluri foarte mari, sau viceversa, în numai câteva minute.

În anumite regiuni ale hipotalamusului sau din vecinătatea acestuia există receptori neuronali modificați numiți *osmoreceptori*. Când lichidul extracelular devine prea concentrat, lichidul este deplasat prin osmoză din celula osmoreceptor, care își reduce dimensiunile și inițiază impulsuri nervoase către hipotalamus pentru suplimentarea secreției de ADH. Pe de altă parte, când lichidul extracelular devine prea diluat, apa se deplasează prin osmoză în direcție opusă, către interiorul celulei, ceea ce determină scăderea frecvenței impulsurilor care induc secreția de ADH. Cu toate că unii cercetători afirmă că acești osmoreceptori sunt localizați în hipotalamus (posibil chiar în nucleul supraoptic), alții consideră că aceștia se află la nivelul

organum vasculosum, o structură foarte bine vascularizată din peretele anteroventral al ventriculului III.

Indiferent de mecanism, creșterea concentrației lichidelor organismului stimulează nucleul supraoptic, iar diluarea acesteia are efect inhibitor. Există un sistem de control prin feedback pentru reglarea presiunii osmotice totale a lichidelor din organism.

Detalii suplimentare cu privire la controlul secreției de ADH și rolul acestuia în reglarea funcțiilor renale și a osmolalității din compartimentele lichidiene sunt prezentate în Capitolul 29.

Hipovolemia și scăderea presiunii arteriale stimulează secreția de ADH – efectele vasoconstrictoare ale ADH-ului. Dacă pentru a amplifica absorbția apei la nivel renal sunt necesare concentrații minime de ADH, nivelurile mai mari de ADH produc vasoconstricție arteriolară importantă în tot organismul, determinând astfel creșterea presiunii arteriale. Din acest motiv, ADH este denumit și *vasopresină*.

Unul dintre factorii care stimulează intens secreția de ADH este hipovolemia. Acest efect este foarte puternic atunci când volumul sangvin se reduce cu 15-15% sau mai mult; în aceste condiții, rata secreției poate atinge un nivel de 50 de ori mai mare decât valoarea normală. Explicația este următoarea.

La nivelul atriilor există receptori de distensie, care sunt stimulați de încărcarea de volum. Odată stimulați, acești receptori trimit semnale către sistemul nervos central pentru a inhiba secreția de ADH. În schimb, atunci când există deficit de umplere, receptorii nu sunt stimulați și se produce fenomenul contrar, de stimulare marcată a secreției de ADH. Reducerea distensiei baroreceptorilor din arterele carotide, aortă și regiunile pulmonare conduce, de asemenea, la stimularea secreției de ADH. Detalii suplimentare referitoare la acest mecanism de feedback volum-presiune se găsesc în Capitolul 29.

EFECTELE FIZIOLOGICE ALE OXITOCINEI

Oxitocina determină contracții ale uterului gravid. Hormonul *oxitocină*, după cum sugerează și denumirea acestuia, stimulează intens contracția uterului gravid, în special către sfârșitul perioadei de gestație. De aceea, mulți medici obstetricieni consideră că acest hormon este responsabil, cel puțin parțial, de inducerea nașterii fătului. Această teorie este susținută de următoarele date: (1) la animalele cu hipofizectomie, durata travaliului este prelungită, indicând un posibil efect al oxitocinei în timpul expulziei; (2) cantitatea de oxitocină din plasmă crește în timpul travaliului, în special în stadiile finale; și (3) stimularea colului uterin la animalul gestant declanșează impulsuri nervoase care ajung la hipotalamus și determină amplificarea secreției de oxitocină. Aceste efecte și posibilul mecanism de facilitare a nașterii sunt prezentate mai detaliat în Capitolul 83.

Oxitocina facilitează ejecția laptelui din glandele mamare. Oxitocina joacă un rol deosebit de important și în alăptare – un rol care este mult mai bine înțeles decât cel din procesul de expulzie fetală. În perioada alăptării, oxitocina induce exprimarea laptelui de la nivelul alveolelor în ductele mamare, acesta ajungând apoi la sugar prin supt.

Mecanismul funcționează după cum urmează: stimularea prin supt a mamelonului determină transmiterea semnalului prin fibrele nervoase senzitive către neuronii care secretă oxitocină din nucleii supraoptic și paraventricular din hipotalamus, inducând astfel eliberarea de oxitocină din hipofiza posterioară. Oxitocina este apoi transportată prin sânge până la nivelul glandelor mamare, unde va stimula contracția *celulelor mioepiteliale* dispuse în rețea la exteriorul alveolelor mamare. În mai puțin de un minut de la inițierea suptului, laptele începe să curgă. Acest mecanism se numește *eliberarea* sau *ejecția laptelui* și va fi prezentat pe larg în Capitolul 83, corelat cu fiziologia lactației.

Bibliografie

Allen DB, Cuttler L: Clinical practice. Short stature in childhood—challenges and choices. N Engl J Med 368:1220, 2013.

Bartke A, Sun LY, Longo V: Somatotropic signaling: trade-offs between growth, reproductive development, and longevity. Physiol Rev 93:571, 2013.

Beltramo M, Dardente H, Cayla X, Caraty A: Cellular mechanisms and integrative timing of neuroendocrine control of GnRH secretion by kisspeptin. Mol Cell Endocrinol 382:387, 2014.

Chiamolera MI, Wondisford FE: Thyrotropin-releasing hormone and the thyroid hormone feedback mechanism. Endocrinology 150: 1091, 2009.

Chikani V, Ho KK: Action of GH on skeletal muscle function: molecular and metabolic mechanisms. J Mol Endocrinol 52:R107, 2013.

Cohen LE: Idiopathic short stature: a clinical review. JAMA 311:1787, 2014.

Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G: Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. Physiol Rev 80:1523, 2000.

Gazzaruso C, Gola M, Karamouzis I, et al: Cardiovascular risk in adult patients with growth hormone (GH) deficiency and following substitution with GH—an update. J Clin Endocrinol Metab 99:18, 2014.

Gimpl G, Fahrenholz F: The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation. Physiol Rev 81:629, 2001.

Ho JM, Blevins JE: Coming full circle: contributions of central and peripheral oxytocin actions to energy balance. Endocrinology 154:589, 2013.

Juul KV, Bichet DG, Nielsen S, Nørgaard JP: The physiological and pathophysiological functions of renal and extrarenal vasopressin V2 receptors. Am J Physiol Renal Physiol 306:F931, 2014.

Koshimizu TA, Nakamura K, Egashira N, et al: Vasopressin V1a and V1b receptors: from molecules to physiological systems. Physiol Rev 92:1813, 2012.

Livingstone C: Insulin-like growth factor-I (IGF-I) and clinical nutrition. Clin Sci (Lond) 125:265, 2013.

McEwen BS: Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. Physiol Rev 87:873, 2007.

Melmed S: Acromegaly pathogenesis and treatment. J Clin Invest 119:3189, 2009.

Moeller HB, Fenton RA: Cell biology of vasopressin-regulated aquaporin-2 trafficking. Pflugers Arch 464:133, 2012.

Møller N, Jørgensen JO: Effects of growth hormone on glucose, lipid, and protein metabolism in human subjects. Endocr Rev 30:152, 2009.

Nielsen S, Frokiaer J, Marples D, et al: Aquaporins in the kidney: from molecules to medicine. Physiol Rev 82:205, 2002.

Perez-Castro C, Renner U, Haedo MR, et al: Cellular and molecular specificity of pituitary gland physiology. Physiol Rev 92:1, 2012.

Zhu X, Gleiberman AS, Rosenfeld MG: Molecular physiology of pituitary development: signaling and transcriptional networks. Physiol Rev 87:933, 2007.



Hormonii tiroidieni

Tiroida, localizată în regiunea imediat inferioară a laringelui, anterior și de o parte și de alta a traheei, este una dintre cele mai voluminoase glande endocrine, având la adult o greutate normală cuprinsă între 15 și 20 grame. Tiroida secretă doi hormoni importanți, *tiroxina* și *triiodotironina*, denumiți în mod obișnuit T_4 și respectiv T_3. Ambii hormoni au ca efect creșterea semnificativă a ratei metabolismului bazal al organismului. Lipsa completă a secreției tiroidiene determină de obicei scăderea ratei metabolismului bazal cu 40-50% sub valoarea normală, iar secreția excesivă a hormonilor tiroidieni poate induce creșterea ratei metabolismului bazal cu 60-100% din valoarea normală. Funcția tiroidiană este controlată în principal de *tirotropină* (TSH, hormonul de stimulare a tiroidei) care este secretată de hipofiza anterioară.

Tiroida secretă și *calcitonină*, un hormon implicat în metabolismul calciului, care este discutat în Capitolul 80.

Scopul acestui capitol este de a prezenta mecanismele de sinteză și secreție a hormonilor tiroidieni, funcțiile lor metabolice, precum și căile de reglare a secreției hormonale.

SINTEZA ȘI SECREȚIA HORMONILOR TIROIDIENI

Tiroxina constituie aproximativ 93% din cantitatea de hormoni metabolic activi secretați de tiroidă, restul de 7% fiind reprezentat de *triiodotironină*. Totuși, aproape toată tiroxina va fi convertită în cele din urmă în triiodotironină la nivel tisular, astfel încât ambii hormoni sunt importanți din punct de vedere funcțional. Funcțiile acestor doi hormoni sunt calitativ similare, însă diferă în ceea ce privește rapiditatea și intensitatea acțiunii. Triiodotironina este de aproximativ patru ori mai puternică decât tiroxina, dar este prezentă în sânge în cantități mult mai mici și pentru o perioadă de timp mult mai scurtă decât tiroxina.

ANATOMIA FUNCȚIONALĂ A GLANDEI TIROIDE

După cum se observă în **Figura 77-1**, tiroida este alcătuită dintr-un număr mare de *foliculi* închiși (cu diametrul între 100 și 300 micrometri) care conțin în interior o substanță secretată numită *coloid* și sunt înconjurați de *celule epiteliale cuboidale* ce își eliberează produșii de secreție în interiorul foliculului. Principala componentă a coloidului este o glicoproteină de dimensiuni mari, *tiroglobulina*, care înglobează hormonii tiroidieni. După ce produșii de secreție sunt eliberați în interiorul foliculilor, aceștia trebuie să traverseze epiteliul folicular pentru a pătrunde în sânge și a-și putea exercita efectele în întregul organism. La nivelul tiroidei, fluxul sangvin per minut depășește de cinci ori greutatea propriu-zisă a glandei, consecința fiind un aport de sânge care nu este depășit în nicio altă regiune a organismului, cu excepția probabil a corticosuprarenalei.

Tiroida conține totodată și *celule C* care secretă *calcitonină*, un hormon ce este implicat în reglarea concentrației plasmatice a ionilor de calciu, după cum se va vedea în Capitolul 80.

IODUL ESTE NECESAR PENTRU SINTEZA TIROXINEI

Pentru sinteza unor cantități normale de tiroxină sunt necesare *anual* aproximativ 50 miligrame de iod ingerat sub formă de ioduri, sau aproximativ *1 mg/săptămână.* Pentru a preveni deficitul de iod, sarea de masă este iodată într-un raport aproximativ de 1 parte iodură de sodiu la 100.000 părți de clorură de sodiu.

Metabolizarea iodului ingerat. Iodul ingerat pe cale orală este absorbit din tractul gastrointestinal în sânge printr-un mecanism similar absorbției clorurilor. În mod normal, cea mai mare parte a iodului este excretată rapid pe cale renală, dar numai după ce aproximativ o cincime din cantitatea de iod este înlăturată selectiv din circulație de către celulele tiroidiene și utilizată pentru sinteza hormonilor tiroidieni.

POMPA DE IOD – CO-TRANSPORTUL SODIU-IOD (CAPTAREA IODULUI)

Prima etapă în procesul de sinteză a hormonilor tiroidieni, prezentată în **Figura 77-2,** constă în transportul iodului din circulație în celulele glandulare tiroidiene și în foliculi. Membrana bazală a celulelor tiroidiene are capacitatea specifică de a pompa activ iodul în interiorul celulei. Acest proces se realizează prin co-transport *sodiu-iod,* prin care se transportă simultan un ion de iod și doi ioni de sodiu prin membrana bazo-laterală (plasmatică) în interiorul celulei.

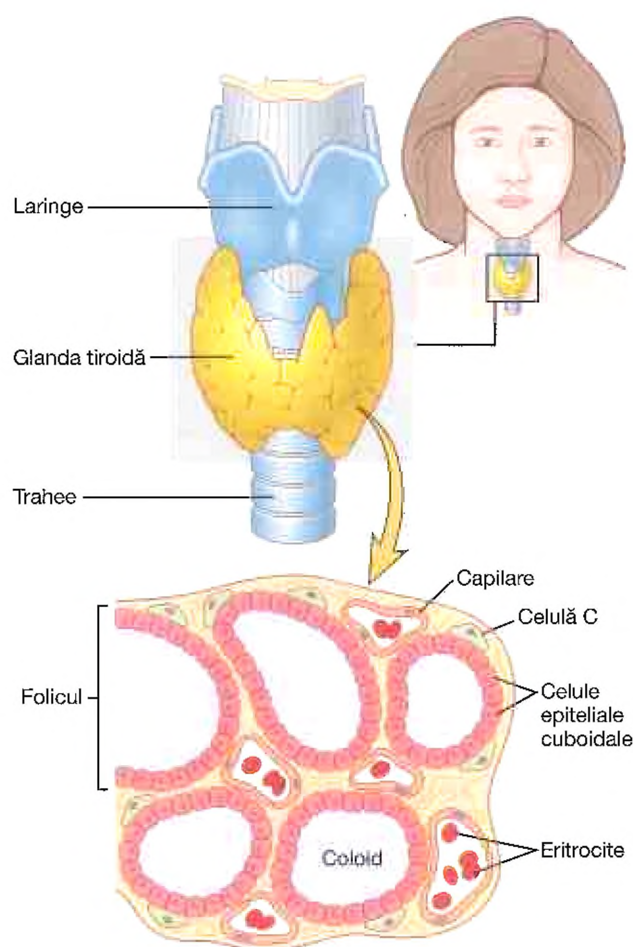


Figura 77-1. Anatomia și aspectul microscopic al glandei tiroide, cu evidențierea secreției de tiroglobulină în interiorul foliculilor.

Energia necesară transportului iodului împotriva unui gradient de concentrație este furnizată de pompa adenozin trifosfatază sodiu-potasiu (ATPaza), care pompează sodiul în afara celulei, astfel realizându-se o concentrație intracelulară de sodiu scăzută și un gradient pentru difuziunea facilitată a sodiului în celulă.

Acest proces de concentrare a iodului în celulă poartă numele de *captare a iodului.* Într-o tiroidă normală, pompa de iod determină o concentrație intraglandulară a iodului de aproximativ 30 de ori mai mare decât concentrația acestuia în sânge. Dacă funcția tiroidiană este activată la maxim, acest raport între concentrații poate ajunge la valori de până la 250. Rata de captare a iodului de către tiroidă este influențată de mai mulți factori, cel mai important dintre aceștia fiind concentrația de TSH; TSH-ul stimulează activitatea pompei de iod din celulele tiroidiene, iar hipofizectomia determină o reducere semnificativă a activității pompei de iod.

Iodul este transportat din celulele tiroidiene în lumenul foliculului la nivelul membranei apicale cu ajutorul unei molecule de contra-transport clor-iod numită *pendrină.* Celulele epiteliale tiroidiene secretă în foliculi și tiroglobulină care conține aminoacizi de tirozină ce se combină cu iodul, după cum este prezentat în secțiunea următoare.

TIROGLOBULINA, STRUCTURA CHIMICĂ A TIROXINEI ȘI FORMAREA TRIIODOTIRONINEI

Formarea și secreția tiroglobulinei de către celulele tiroidiene. Celulele tiroidiene au o structură tipică de celule glandulare secretoare de proteine, după cum se observă în **Figura77-2.** Reticulul endoplasmic și aparatul Golgi sintetizează și secretă în interiorul foliculului o moleculă glicoproteică de dimensiuni mari numită *tiroglobulină,* care are o greutate moleculară de aproximativ 335.000.

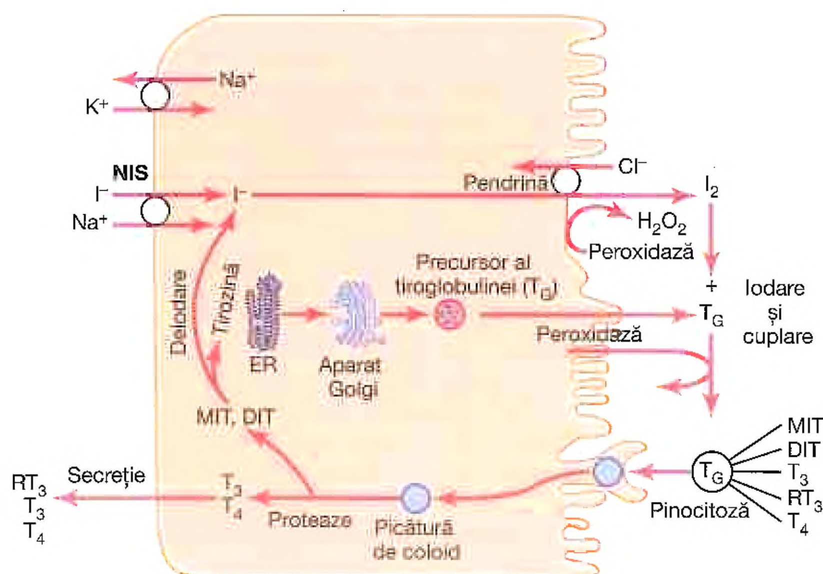


Figura 77-2. Mecanismele celulare tiroidiene de transport al iodului, sinteză a tiroxinei și triiodotironinei și eliberare a hormonilor în circulație. DIT, diiodotirozină; ER, reticul endoplasmic; I^- ion iodură; I_2, iod; MIT, monoiodotirozină; NIS, co-transportor sodiu-iod; RT_3, revers triiodotironină; T_3, triiodotironină; T_4, tiroxină; T_G, tiroglobulină

Fiecare moleculă de tiroglobulină conține aproximativ 70 de aminoacizi de tirozină, aceștia reprezentând substratul principal care se combină cu iodul pentru a induce formarea hormonilor tiroidieni. Așadar, hormonii tiroidieni se formează *în cadrul* moleculei de tiroglobulină. Tiroxina și triiodotironina sintetizate pornind de la aminoacizii de tirozină rămân parte intrinsecă a moleculei de tiroglobulină pe parcursul procesului de sinteză hormonală și chiar și după aceea, ca hormoni depozitați în coloidul folicular.

Oxidarea ionului iodură. Prima etapă importantă în formarea hormonilor tiroidieni constă în conversia ionului iodură într-o *formă oxidată de iod*, fie iod născând (I^0) fie I_3^-, care are capacitatea de a se combina direct cu aminoacidul tirozină. Oxidarea iodurii este stimulată de enzima *peroxidază* și de *peroxidul de hidrogen* produs de aceasta, care formează un sistem puternic, capabil să oxideze iodura. Peroxidaza este localizată fie în interiorul membranei apicale a celulei, fie atașată de aceasta, asigurând astfel sursa de iod oxidat chiar în punctul în care molecula de tiroglobulină ia naștere în aparatul Golgi și traversează membrana celulară pentru a fi depozitată în coloidul folicular. Dacă sistemul peroxidazei este blocat sau este absent congenital, rata de formare a hormonilor tiroidieni se reduce la zero.

Iodarea tirozinei și formarea hormonilor tiroidieni - „organificarea" tiroglobulinei. Legarea iodului de molecula de tiroglobulină se numește *organificarea* tiroglobulinei. Chiar și în formă moleculară, iodul oxidat se leagă direct, dar lent, de aminoacidul tirozină. În celulele tiroidiene însă, iodul oxidat se asociază cu enzima peroxidază tiroidiană (**Figura 77-2**) în prezența căreia procesul se desfășoară în secunde sau minute. În consecință, în perioada scurtă de timp în care molecula de tiroglobulină este eliberată din aparatul Golgi și este secretată în interiorul foliculului prin membrana celulară apicală, iodul se va lega de aproximativ a șasea parte din aminoacizii de tirozină disponibili în cadrul moleculei de tiroglobulină.

Figura 77-3 prezintă etapele succesive ale iodării tirozinei, cu formarea în final a celor doi hormoni tiroidieni importanți, tiroxina și triiodotironina. Tirozina este iodată formând mai întâi *monoiodotirozina* și apoi *diiodotirozina*. În următoarele câteva minute, ore sau chiar zile, din ce în ce mai multe resturi de iodotirozină se vor *cupla* între ele.

Principalul produs hormonal al reacțiilor de cuplare este molecula de *tiroxină* (T_4), care se formează prin cuplarea a două molecule de diiodotirozină; tiroxina va rămâne parte componentă a moleculei de tiroglobulină. Dacă o moleculă de monoiodotirozină se asociază cu o moleculă de diiodotirozină, se va forma o moleculă de *triiodotironină* (T_3), care reprezintă aproximativ a cincisprezecea parte din cantitatea totală de hormoni tiroidieni. Cantități mici de *revers* T_3 (RT_3) se formează prin cuplarea diiodotirozinei cu monoiodotirozina, însă RT_3 nu pare a avea un rol funcțional semnificativ la om.

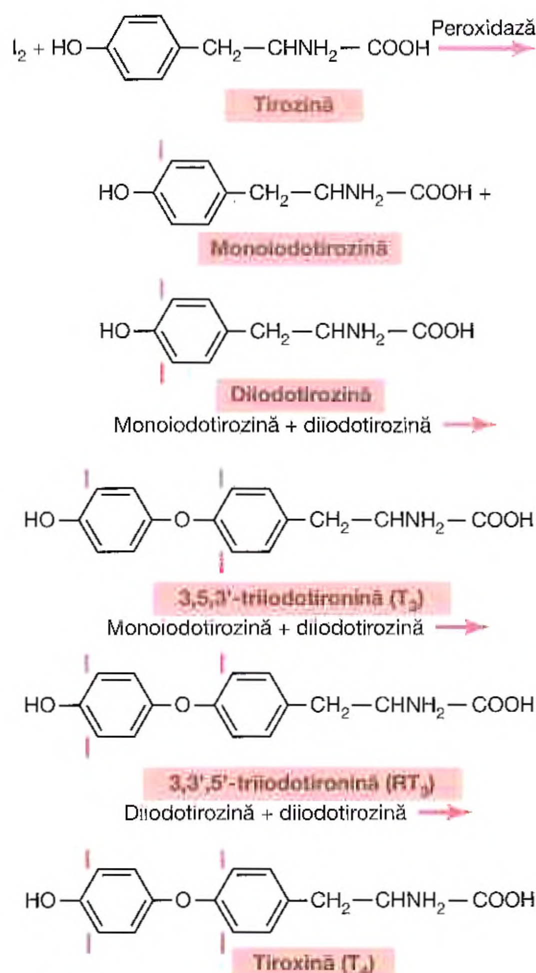


Figura 77-3. Etapele sintezei de tiroxină și triiodotironină.

Depozitarea tiroglobulinei. Tiroida se deosebește de celelalte glande endocrine prin capacitatea de a depozita cantități foarte mari de hormoni. După finalizarea sintezei de hormoni tiroidieni, fiecare moleculă de tiroglobulină conține până la 30 de molecule de tiroxină și câteva molecule de triiodotironină. Sub această formă, hormonii tiroidieni vor fi depozitați în interiorul foliculilor, cantitatea fiind suficientă pentru a asigura organismului necesarul de hormoni tiroidieni pentru o perioadă de 2-3 luni. Prin urmare, în cazul încetării procesului de sinteză a hormonilor tiroidieni, efectele fiziologice ale deficitului nu vor fi observate decât după mai multe luni.

ELIBERAREA TIROXINEI ȘI TRIIODOTIRONINEI DIN GLANDA TIROIDĂ

Cea mai mare parte a tiroglobulinei nu este eliberată în circulație; tiroxina și triiodotironina sunt mai întâi separate de molecula de tiroglobulină și apoi eliberate ca hormoni liberi. Acest proces se desfășoară după cum urmează: suprafața apicală a celulelor tiroidiene trimite prelungiri de tip pseudopode care înconjoară cantități mici de coloid, formând *vezicule de pinocitoză* ce vor pătrunde prin regiunea apicală a celulei tiroidiene. Apoi, *lizozomii* din citoplasma

celulară se unesc rapid cu aceste vezicule, transformându-le în vezicule digestive ce conțin enzime digestive lizozomale amestecate cu coloid. Numeroasele *proteaze* aflate printre aceste enzime vor determina scindarea moleculei de tiroglobulină, cu eliberarea tiroxinei și triiodotironinei în formă liberă, care vor traversa apoi liber membrana bazală a celulei tiroidiene către rețeaua capilară înconjurătoare. În acest fel, hormonii tiroidieni sunt eliberați în circulație.

O parte din moleculele de tiroglobulină din coloid pătrunde în celula tiroidiană prin *endocitoză* după legarea de *megalină*, o proteină localizată pe membrana luminală a celulelor. Complexul tiroglobulină-megalină este transportat în celulă prin *transcitoză* către membrana bazo-laterală, unde o porțiune a megalinei rămâne legată de tiroglobulină și este eliberată în circulație.

Aproximativ trei sferturi din tirozina iodată din cadrul tiroglobulinei nu va fi niciodată înglobată în hormoni tiroidieni, ci va rămâne sub formă de monoiodotirozină și diiodotirozină. Atunci când molecula de tiroglobulină se scindează, cu eliberarea tiroxinei și triiodotironinei, aceste tirozine iodate se desprind la rândul lor de molecula de tiroglobulină. Ele nu sunt însă secretate în sânge. În schimb, sub acțiunea *enzimei deiodinază,* iodul conținut de aceste molecule va fi extras și recuperat, fiind pus la dispoziția celulei tiroidiene pentru sinteza unor noi cantități de hormoni tiroidieni. Pacienții cu absență congenitală a deiodinazei prezintă deficit de iod din cauza ineficienței acestui proces de recuperare a iodului.

Ratele de secreție zilnică a tiroxinei și triiodotironinei. Aproximativ 93% din cantitatea de hormoni tiroidieni eliberați de tiroidă este formată în mod normal din tiroxină și numai 7% este triiodotironină. Însă, în zilele ce urmează, aproximativ jumătate din cantitatea de tiroxină va fi deiodată lent, cu formarea unor cantități suplimentare de triiodotironină. Așadar, hormonul care va ajunge și va acționa la nivel tisular este în principal triiodotironina – într-o cantitate zilnică de aproximativ 35 micrograme.

TRANSPORTUL TIROXINEI ȘI TRIIODOTIRONINEI SPRE ȚESUTURI

Tiroxina și triiodotironina se leagă de proteine plasmatice. După pătrunderea în circulație, peste 99% din cantitatea de tiroxină și triiodotironină se va lega rapid de câteva proteine plasmatice sintetizate la nivel hepatic. Hormonii tiroidieni se leagă predominat de *globulina de legare a tiroxinei* și într-o măsură mult mai mică de *prealbumina de legare a tiroxinei* și de *albumină.*

Tiroxina și triiodotironina sunt eliberate lent către țesuturi. Având în vedere că proteinele de legare plasmatice prezintă o afinitate crescută pentru hormonii tiroidieni, aceștia – în special tiroxina – sunt eliberați lent către celulele din țesuturile țintă. Cantitatea de tiroxină din sânge se înjumătățește, prin captare de către țesuturi în aproximativ 6 zile, în timp ce din cauza afinității sale mai scăzute, cantitatea de triiodotironină se înjumătățește în aproximativ o zi.

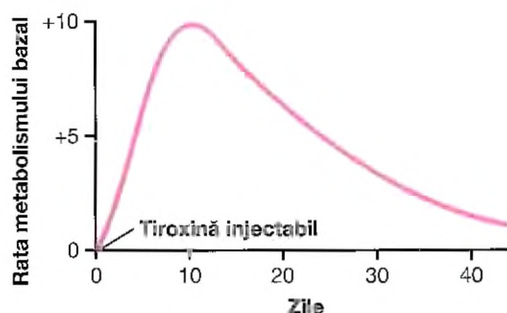


Figura 77-4. Efectul prelungit estimat asupra ratei metabolismului bazal cauzat de administrarea unei singure doze mari de tiroxină.

După ce au pătruns în interiorul celulelor țintă, atât tiroxina cât și triiodotironina se leagă din nou de proteine intracelulare, tiroxina fixându-se mai puternic decât triiodotironina. În consecință, hormonii tiroidieni sunt din nou depozitați, dar de această dată chiar în interiorul celulelor țintă, unde vor fi utilizați lent într-o perioadă de mai multe zile sau săptămâni.

Hormonii tiroidieni se caracterizează printr-o instalare lentă a efectului și o durată lungă de acțiune. După injectarea unei doze mari de tiroxină în organismul uman, în primele 2-3 zile nu se constată efecte asupra ratei metabolismului bazal, ceea ce demonstrează faptul că există o perioadă de *latență lungă* înaintea instalării efectelor tiroxinei. După ce aceasta începe să acționeze, efectele vor crește progresiv, atingând un maxim după 10-12 zile, după cum se observă în **Figura 77-4.** Ulterior, acțiunea tiroxinei se va reduce, perioada de înjumătățire fiind de aproximativ 15 zile. O parte dintre efecte vor persista până la 6 săptămâni sau chiar 2 luni.

Efectele triiodotironinei apar de aproximativ patru ori mai rapid decât cele ale tiroxinei, având o perioadă de latență de numai 6-12 ore și o activitate maximă la nivel celular în 2-3 zile.

În cea mai mare parte, perioada de latență și durata lungă de acțiune a hormonilor tiroidieni sunt probabil cauzate de legarea lor de proteine, atât în sânge cât și la nivelul celulelor țintă, urmată de eliberarea lentă. Totuși, după cum se va arăta în continuare, această perioadă de latență este și consecința parțială a modalităților de acțiune ale hormonilor la nivel celular.

EFECTELE FIZIOLOGICE ALE HORMONILOR TIROIDIENI

HORMONII TIROIDIENI AMPLIFICĂ TRANSCRIPȚIA UNUI NUMĂR MARE DE GENE

Efectul global al hormonilor tiroidieni este de activare a transcripției nucleare a unui număr mare de gene (**Figura**

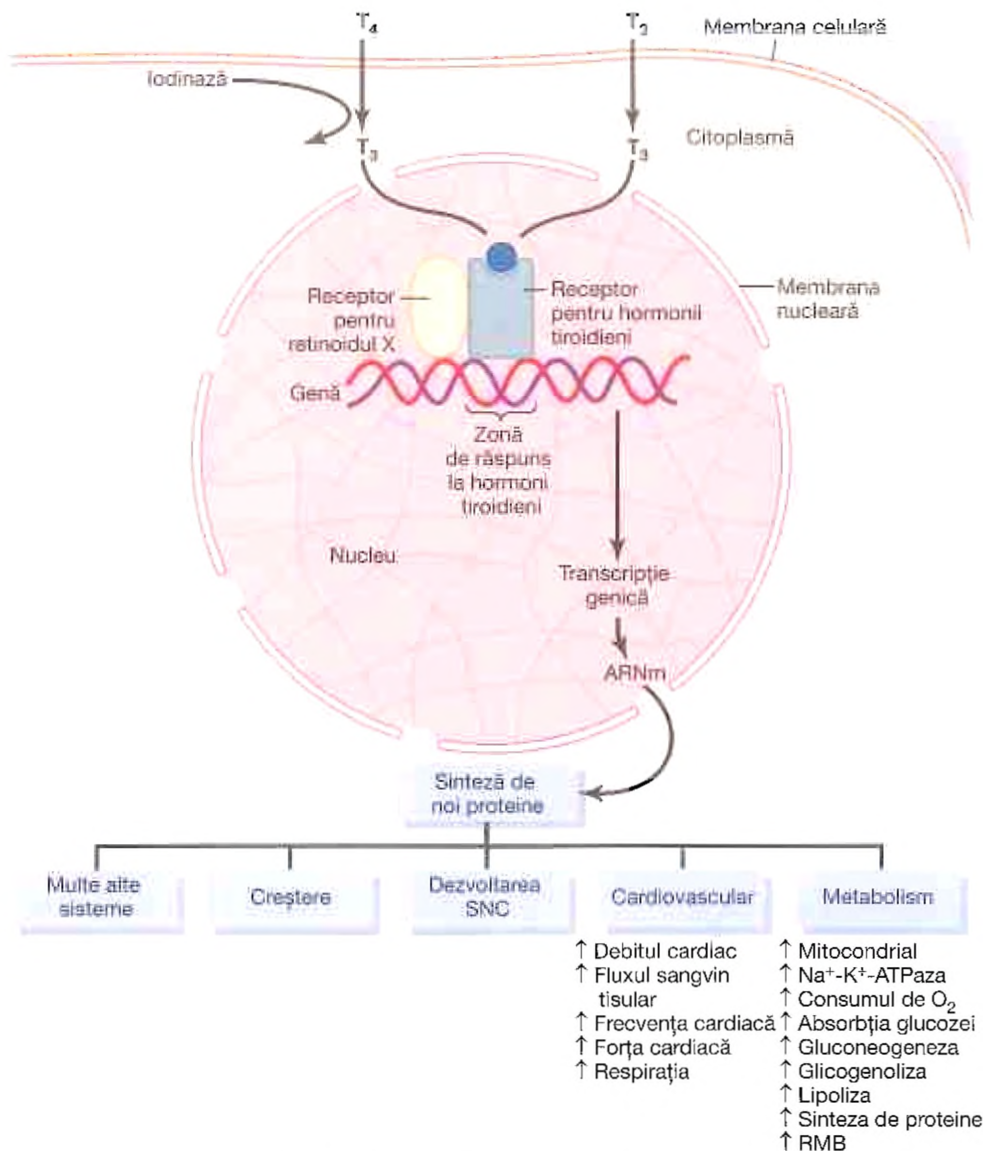


Figura 77-5. Efectele hormonilor tiroidieni la nivelul celulelor ţintă. Tiroxina (T_4) şi triiodotironina (T_3) pătrund în membrana celulei printr-un mecanism de transport mediat de un transportor şi dependent de ATP. Cea mai mare parte a T_4 este deiodată, cu formarea T_3, care interacţionează cu receptorul pentru hormonii tiroidieni; acesta formează un heterodimer cu receptorul pentru retinoidul X şi este ataşat de elementul de răspuns hormonal al genei. Ca urmare se va produce fie o amplificare fie o diminuare a transcripţiei genelor care induc sinteza de proteine, aceasta constituind efectul hormonilor tiroidieni la nivel celular. Sunt prezentate acţiunile hormonilor tiroidieni asupra mai multor sisteme din organism. RMB, rata metabolică bazală; SNC, sistem nervos central; ARNm, acid ribonucleic mesager; Na^+-K^+-ATPaza, adenozin trifosfataza sodiu-potasiu.

77-5). Ca urmare, în practic toate celulele organismului sunt sintetizate numeroase proteine cu acţiune enzimatică, proteine structurale, proteine de transport şi alte substanţe. Rezultatul net este amplificarea generalizată a activităţii funcţionale la nivelul întregului corp.

Cea mai mare parte a tiroxinei secretate de tiroidă este convertită în triiodotironină. Înainte de a-şi exercita efectul de amplificare a transcripţiei genice, aproape întreaga cantitate de tiroxină va pierde câte o moleculă de iod, transformându-se astfel în triiodotironină. Receptorii intracelulari pentru hormonii tiroidieni prezintă o afinitate crescută pentru triiodotironină. Prin urmare, peste 90% din moleculele de hormoni tiroidieni care se leagă de receptori sunt de triiodotironină.

Figura 77-5.

Hormonii tiroidieni activează receptorii nucleari. Receptorii pentru hormonii tiroidieni sunt fie legaţi de lanţurile de ADN, fie localizaţi în proximitatea lor. Receptorul pentru hormonii tiroidieni formează de obicei un heterodimer cu *receptorul pentru retinoidul X* (RXR) la nivelul unor *zone specifice de răspuns la hormonii tiroidieni*, localizate în ADN. După legarea hormonilor tiroidieni, receptorii vor fi activaţi

și vor iniția procesul de transcripție. Se vor forma cantități crescute din diferite tipuri de ARN mesager, proces urmat după alte câteva minute sau ore de translația ADN-ului pe ribozomii citoplasmatici cu formarea a sute de proteine intracelulare noi. Totuși, nu toate proteinele își amplifică sinteza în aceeași măsură – pentru unele creșterea este discretă, în timp ce în cazul altora producția crește de cel puțin șase ori. Se crede că majoritatea efectelor hormonilor tiroidieni reprezintă consecința acțiunilor enzimatice sau de altă natură funcțională ale acestor proteine noi.

Hormonii tiroidieni par a avea și efecte celulare *nongenomice*, independente de efectele lor asupra transcripției genice. De exemplu, unele efecte ale hormonilor tiroidieni apar în câteva minute, interval de timp prea scurt pentru apariția modificărilor sintezei de proteine, și nu sunt influențate de factori inhibitori ai transcripției sau translației genice. Astfel de acțiuni au fost descrise în câteva țesuturi, printre care țesutul cardiac, hipofizar, precum și țesutul adipos. Efectele nongenomice ale hormonilor tiroidieni par a fi induse de acțiunea acestora la nivelul unor situsuri de la nivelul membranei plasmatice, citoplasmei sau posibil al unor organite celulare precum mitocondriile. Efectele nongenomice ale hormonilor tiroidieni includ reglarea canalelor ionice și a fosforilării oxidative, și par a implica activarea unor mesageri secunzi intracelulari precum adenozin monofosfatul ciclic (AMPc) sau sistemele de semnalizare ce implică protein kinaze.

HORMONII TIROIDIENI AMPLIFICĂ ACTIVITATEA METABOLICĂ CELULARĂ

Hormonii tiroidieni amplifică activitatea metabolică a majorității țesuturilor din organism. Rata metabolismului bazal poate crește cu 60 până la 100% peste valoarea normală atunci când sunt secretate cantități mari de hormoni. Rata utilizării alimentelor în scop energetic este semnificativ accelerată. Deși rata de sinteză a proteinelor este amplificată, în același timp are loc și o amplificare a ratei catabolismului proteic. Rata de creștere la persoanele tinere este mult accelerată. Procesele mentale sunt stimulate, iar acțiunile majorității celorlalte glandele endocrine sunt amplificate.

Hormonii tiroidieni amplifică numărul și activitatea mitocondriilor. Administrarea de tiroxină și triiodotironină la un animal determină creșterea dimensiunilor și numărului mitocondriilor din majoritatea celulelor organismului respectivului animal. Mai mult, suprafața membranară totală a mitocondriilor se mărește aproape direct proporțional cu gradul de amplificare a ratei metabolismului bazal în organismul animalului. Așadar, una dintre principalele funcții ale tiroxinei ar putea fi simpla amplificare a numărului și activității mitocondriilor, ceea ce va determina amplificarea ratei de formare a ATP-ului pentru a asigura energia necesară funcțiilor celulare. Cu toate acestea, amplificarea numărului și activității mitocondriilor ar putea reprezenta *consecința* creșterii activității celulelor, dar și cauza care conduce la această creștere.

Hormonii tiroidieni stimulează transportul activ al ionilor prin membranele celulare. Una dintre enzimele a căror activitate este stimulată de hormonii tiroidieni este *ATP-aza* Na^+-K^+. Consecința este creșterea ratei transportului ionilor de sodiu și potasiu prin membranele celulare ale anumitor țesuturi. Deoarece acest proces se realizează cu un consum mare de energie și cu amplificarea cantității de căldură produsă de organism, a fost sugerat că acesta ar putea fi unul din mecanismele prin care hormonii tiroidieni amplifică rata metabolismului bazal al organismului. Practic, hormonii tiroidieni induc și permeabilizarea membranelor celulare ale majorității celulelor pentru ionii de sodiu, fapt ce activează suplimentar pompa de sodiu și intensifică producția de căldură.

EFECTUL HORMONILOR TIROIDIENI ASUPRA CREȘTERII

Hormonii tiroidieni au atât efecte generale cât și efecte specifice asupra creșterii. De exemplu, de mult timp se cunoaște că hormonii tiroidieni au un rol esențial în procesul de metamorfoză a mormolocilor în broaște.

La om, efectele hormonilor tiroidieni asupra creșterii se manifestă în principal la copiii aflați în plin proces de dezvoltare. La copiii cu hipotiroidism, rata de creștere este mult scăzută. La copiii cu hipertiroidism apare adesea o creștere excesivă a scheletului copilului care va deveni foarte înalt pentru vârsta lui. Totuși, din cauza maturării mai rapide a oaselor, epifizele se închid la o vârstă mai mică, astfel încât durata creșterii și înălțimea la vârsta adultă pot fi de fapt reduse.

Un efect important al hormonilor tiroidieni este acela de stimulare a creșterii și dezvoltării cerebrale în timpul vieții fetale și în primii ani de viață postnatală. Dacă secreția de hormoni tiroidieni la făt nu este în cantități adecvate, creșterea și dezvoltarea cerebrală, atât în perioada prenatală cât și după naștere, vor fi semnificativ încetinite, iar creierul va avea dimensiuni mai reduse decât în mod normal. În lipsa instituirii terapiei specifice cu hormoni tiroidieni în primele zile sau săptămâni de la naștere, copilul fără tiroidă va prezenta un deficit mintal tot restul vieții. Această patologie este discutată pe larg ulterior în acest capitol.

EFECTELE HORMONILOR TIROIDIENI ASUPRA UNOR FUNCȚII SPECIFICE ALE ORGANISMULUI

Stimularea metabolismului glucidelor. Hormonii tiroidieni stimulează aproape toate etapele metabolismului glucidic, respectiv captarea rapidă a glucozei în celule, intensificarea glicolizei, amplificarea gluconeogenezei, creșterea ratei de absorbție din tractul gastrointestinal și chiar stimularea secreției de insulină cu efectele sale secundare asupra metabolismului glucidic. Toate aceste efecte sunt, probabil, consecința stimulării globale a enzimelor metabolice celulare indusă de hormonii tiroidieni.

Stimularea metabolismului lipidelor. Practic toate etapele metabolizării lipidelor sunt intensificate de hormonii tiroidieni. În mod special, lipidele sunt rapid mobilizate din țesutul adipos, ceea ce are drept consecință reducerea depozitelor de lipide ale organismului mai mult decât al oricărui alt element tisular. Mobilizarea lipidelor din țesutul adipos conduce și la creșterea concentrației plasmatice a acizilor grași liberi și accelerarea semnificativă a procesului de oxidare intracelulară a acestora.

Efectele asupra lipidelor plasmatice și a celor hepatice. *Creșterea* secreției de hormoni tiroidieni induce *scăderea* concentrațiilor plasmatice ale colesterolului, fosfolipidelor și trigliceridelor, chiar dacă se asociază cu *creșterea* acizilor grași liberi. Invers, *reducerea* secreției de hormoni tiroidieni conduce la *creșterea* semnificativă a concentrațiilor plasmatice ale colesterolului, fosfolipidelor și trigliceridelor și determină aproape întotdeauna acumularea excesivă de lipide în ficat. Nivelurile plasmatice crescute ale colesterolului din hipotiroidismul prelungit se asociază frecvent cu ateroscleroză severă, aspecte discutate în Capitolul 69.

Unul dintre mecanismele prin care hormonii tiroidieni determină scăderea concentrației plasmatice a colesterolului este creșterea semnificativă a secreției colesterolului în bilă, cu eliminarea consecutivă prin materiile fecale. Un posibil mecanism al stimulării secreției colesterolului este acela prin care hormonii tiroidieni induc creșterea numărului de receptori pentru lipoproteinele cu densitate mică la nivelul celulelor hepatice, ceea ce conduce la înlăturarea rapidă a lipoproteinelor cu densitate mică din plasmă de către ficat și secreția consecutivă a colesterolului din aceste lipoproteine.

Creșterea necesarului de vitamine. Deoarece hormonii tiroidieni stimulează sinteza a numeroase enzime din organism și deoarece vitaminele joacă un rol esențial în funcționarea normală a unora dintre enzime sau coenzime, hormonii tiroidieni induc și creșterea necesarului de vitamine. Prin urmare, în cazul unei secreții excesive de hormoni tiroidieni poate să apară un deficit vitaminic relativ, dacă la dispoziția organismului nu există o cantitate suficientă de vitamine.

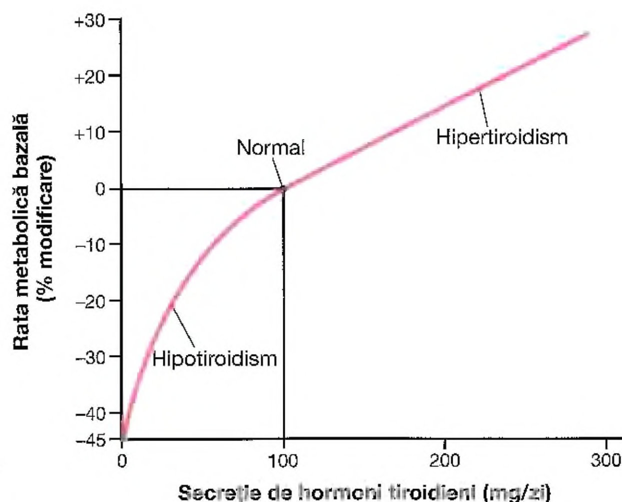


Figura 77-6. Raportul dintre nivelul sintezei zilnice de hormoni tiroidieni (T_4 și T_3) și modificarea în procente a ratei metabolismului bazal, comparativ cu valorile normale.

Creșterea ratei metabolismului bazal. Având în vedere faptul că hormonii tiroidieni intensifică procesele metabolice în majoritatea celulelor organismului, cantitățile excesive de hormoni pot determina ocazional creșterea ratei metabolismului bazal cu 60 până la 100% peste valoarea normală. Dimpotrivă, în cazul absenței hormonilor tiroidieni, rata metabolismului bazal scade la aproape jumătate din valoarea normală. În **Figura 77-6** este prezentată relația aproximativă dintre disponibilul zilnic de hormoni tiroidieni și rata metabolismului bazal. Pentru inducerea unor rate metabolice foarte crescute sunt necesare cantități extrem de mari de hormoni.

Reducerea greutății corporale. Creșterea marcată a secreției de hormoni tiroidieni determină aproape întotdeauna reducerea greutății corporale, iar scăderea marcată a secreției de hormoni tiroidieni induce aproape întotdeauna creșterea greutății; totuși, aceste efecte nu apar întotdeauna, deoarece hormonii tiroidieni stimulează și apetitul, iar acest lucru ar putea contrabalansa modificarea ratei metabolismului.

Creșterea fluxului sangvin și a debitului cardiac. Stimularea metabolismului tisular se asociază cu utilizarea mai rapidă a oxigenului și eliberarea unor cantități mai mari de produși finali de metabolism în țesuturi. Aceste efecte au drept consecință vasodilatația în majoritatea țesuturilor organismului, cu creșterea consecutivă a fluxului sangvin. Rata fluxului sangvin la nivel tegumentar crește în mod special din cauza amplificării necesităților de eliminare a căldurii din organism. Ca urmare a creșterii fluxului sangvin, în condițiile unei producții excesive de hormoni tiroidieni, se constată și o creștere a debitului cardiac, uneori cu 60% sau mai mult peste valoarea normală; în hipotiroidismul sever, debitul cardiac scade la 50% din valoarea normală.

Creșterea frecvenței cardiace. Sub influența hormonilor tiroidieni, frecvența cardiacă se accelerează considerabil, ratele atinse fiind mai mari decât cele anticipate ca urmare a creșterii debitului cardiac. Prin urmare, hormonii tiroidieni par a avea un efect direct asupra excitabilității cordului, ceea ce are drept consecință accelerarea frecvenței cardiace. Acest efect este deosebit de important deoarece frecvența cardiacă este un parametru foarte sensibil pe care medicii îl utilizează pentru a determina dacă pacientul prezintă hipertiroidism sau hipotiroidism.

Creșterea forței de contracție a miocardului. Amplificarea activității enzimatice indusă de producția crescută de hormoni tiroidieni determină creșterea aparentă

a forței de contracție miocardice, în condițiile în care excesul de hormoni este minim. Acest efect este similar celui de creștere a forței contractile miocardice ce apare în febra ușoară și în timpul efortului fizic. Totuși, atunci când hipersecreția de hormoni tiroidieni este marcată, forța de contracție a miocardului scade din cauza amplificării excesive și pe termen lung a catabolismului proteic. Într-adevăr, unii pacienți cu tireotoxicoză severă pot deceda ca urmare a decompensării cardiace secundare insuficienței miocardice și supraîncărcării cardiace determinată de creșterea debitului cardiac.

Tensiune arterială normală. Tensiunea arterială *medie* se menține în limite normale după administrarea de hormoni tiroidieni. Ca urmare a creșterii fluxului sangvin la nivelul țesuturilor între două bătăi cardiace, presiunea pulsului este adesea crescută în hipertiroidism, înregistrându-se o creștere a tensiunii arteriale sistolice cu 10-15 mmHg și o scădere similară a tensiunii arteriale diastolice.

Creșterea frecvenței respiratorii. Rata crescută a metabolismului stimulează utilizarea oxigenului și formarea dioxidului de carbon; aceste efecte activează toate mecanismele care determină creșterea frecvenței și a profunzimii respirațiilor.

Accelerarea motilității gastrointestinale. Pe lângă stimularea apetitului și a aportului alimentar, care au fost prezentate anterior, hormonii tiroidieni induc creșterea atât a ratelor de secreție a sucurilor intestinale, cât și a motilității tractului gastrointestinal. Hipertiroidismul se asociază adesea cu diaree, în timp ce lipsa hormonilor tiroidieni poate determina constipație.

Efectele de stimulare a sistemului nervos central. În general, hormonii tiroidieni au efect de stimulare a proceselor mentale, dar și de disociere a acestora; pe de altă parte, lipsa hormonilor tiroidieni încetinește aceste funcții. Persoanele cu hipertiroidism au tendință la nervozitate și pot prezenta trăsături psihonevrotice, precum episoade de anxietate, îngrijorare extremă și paranoia.

Efectele asupra funcțiilor musculare. O creștere ușoară a concentrației hormonilor tiroidieni induce de obicei o forță musculară crescută, dar atunci când secreția hormonală este excesivă forța contractilă scade din cauza amplificării excesive a catabolismului proteic. Dimpotrivă, în absența hormonilor tiroidieni, mușchii devin lipsiți de vigoare și se relaxează lent după contracție.

Tremorul muscular. Unul dintre cele mai caracteristice semne ale hipertiroidismului este reprezentat de un tremor muscular fin. Acest tremor se diferențiază de tremorul amplu din boala Parkinson sau de tremorul din frison prin frecvența crescută, de 10-15 ori pe secundă. Tremorul poate fi evidențiat cu ușurință prin plasarea unei foi de hârtie deasupra palmei întinse a pacientului și observarea gradului de vibrație a hârtiei. Se consideră că tremorul este consecința creșterii reactivității sinapselor neuronale din segmentele medulare care controlează tonusul muscular. Tremorul reprezintă un element important în evaluarea intensității efectelor hormonilor tiroidieni la nivelul sistemului nervos central.

Efectele asupra somnului. Din cauza efectelor suprasolicitante ale hormonilor tiroidieni asupra musculaturii și a sistemului nervos central, persoanele cu hipertiroidism prezintă adesea o senzație permanentă de oboseală, însă ca urmare a acțiunii stimulante a acestor hormoni la nivelul sinapselor, somnul se instalează cu dificultate. Dimpotrivă, hipotiroidismul se caracterizează printr-o somnolență extremă, somnul ocupând uneori 12-14 ore pe zi.

Efectul asupra altor glande endocrine. Hipersecreția de hormoni tiroidieni determină creșterea ratelor de secreție a câtorva alte glande endocrine, dar și creșterea necesarului tisular de hormoni. De exemplu, hipersecreția de tiroxină amplifică rata metabolizării glucozei în aproape întregul organism și astfel induce necesitatea creșterii sintezei pancreatice de insulină. De asemenea, hormonii tiroidieni amplifică multe procese metabolice legate de formarea osoasă și, prin urmare, cresc necesarul de parathormon. Hormonii tiroidieni cresc și viteza cu care glucocorticoizii suprarenalieni sunt inactivați la nivel hepatic. Aceasta determină, printr-un mecanism de feedback, stimularea sintezei de hormon adrenocorticotrop în hipofiza anterioară, cu creșterea consecutivă a ratei de secreție a glucocorticoizilor în glandele suprarenale.

Efectele hormonilor tiroidieni asupra funcțiilor sexuale. Pentru o funcție sexuală adecvată este necesară o secreție relativ normală a hormonilor tiroidieni. La bărbați, lipsa hormonilor tiroidieni induce adesea scăderea libidoului; secreția excesivă de hormoni tiroidieni determină uneori impotență.

La femei, absența hormonilor tiroidieni induce adesea *menoragii* și *polimenoree* – adică, sângerări menstruale abundente și, respectiv, frecvență crescută a ciclurilor menstruale. Totuși, în mod surprinzător, la unele femei lipsa hormonilor tiroidieni poate conduce la menstruații neregulate și uneori chiar *amenoree* (absența sângerărilor menstruale).

La femei, ca și în cazul bărbaților, hipotiroidismul determină adesea scăderea semnificativă a libidoului. Pentru a complica tabloul clinic, la femeile cu hipertiroidism, *oligomenoreea* (diminuarea marcată a sângerării menstruale) este frecventă, iar uneori acestea pot prezenta chiar amenoree.

Efectele hormonilor tiroidieni asupra gonadelor nu vizează o anumită funcție specifică, ci rezultă probabil dintr-o asociere a efectelor metabolice directe asupra gonadelor cu cele de stimulare și inhibare prin mecanism de feedback a hormonilor hipofizei anterioare care controlează funcțiile sexuale.

REGLAREA SECREȚIEI HORMONILOR TIROIDIENI

Pentru menținerea unei activități metabolice normale în organism este necesară secreția permanentă a unei cantități precise de hormoni tiroidieni; pentru aceasta există mecanisme specifice de feedback care acționează la nivelul hipotalamusului și hipofizei anterioare, controlând rata secreției tiroidiene. Aceste mecanisme sunt descrise în următoarele secțiuni.

TSH-UL (DIN HIPOFIZA ANTERIOARĂ) STIMULEAZĂ SECREȚIA HORMONILOR TIROIDIENI

TSH, cunoscut și sub denumirea de *tirotropină*, este un hormon secretat de hipofiza anterioară, fiind o glicoproteină cu greutatea moleculară de 28.000. Acest hormon, prezentat și în Capitolul 75, stimulează secreția de tiroxină și triiodotironină a glandei tiroide. Efectele sale specifice la nivelul tiroidei sunt următoarele:

1. *Stimularea proteolizei tiroglobulinei*, depozitată deja în foliculi, ceea ce determină eliberarea hormonilor tiroidieni în circulația sangvină și reducerea substanței foliculare
2. *Amplificarea activității pompei de iod*, ceea ce determină creșterea consecutivă a ratei de „captare a iodului" în celulele glandulare, uneori raportul între concentrațiile intra- și extracelulare ale iodului crescând de până la opt ori față de valoarea normală
3. *Stimularea iodării tirozinei* în vederea formării hormonilor tiroidieni
4. *Creșterea dimensiunilor și amplificarea activității secretorii a celulelor tiroidiene*
5. *Creșterea numărului de celule tiroidiene* asociată cu modificarea formei acestora, din cuboide în cilindrice, și plierea accentuată a epiteliului tiroidian în foliculi

În concluzie, TSH amplifică toate activitățile secretorii cunoscute ale celulelor glandulare tiroidiene.

Cel mai important efect care apare precoce după administrarea de TSH este inițierea proteolizei tiroglobulinei, ceea ce determină eliberarea în circulație a tiroxinei și triiodotironinei într-un interval de 30 de minute. Celelalte efecte necesită ore sau chiar zile și săptămâni pentru a se manifesta pe deplin.

Adenozin monofosfatul ciclic mediază efectele stimulatoare ale TSH. Majoritatea diferitelor efecte ale TSH-ului asupra celulelor tiroidiene reprezintă consecința activării la nivel celular a „mesagerului secund" AMPc.

Prima etapă a acestui proces de activare constă în legarea TSH-ului de receptori specifici pentru TSH de pe suprafața membranei bazale a celulei tiroidiene. Aceasta determină activarea *adenilat ciclazei* membranare, ceea ce amplifică formarea intracelulară de AMPc. AMPc acționează apoi ca *mesager secund* activând o protein kinază, care va induce numeroase reacții de fosforilare în interiorul celulei. Rezultatul va fi amplificarea imediată a eliberării de hormoni tiroidieni, dar și un efect prelungit de creștere a țesutului glandular tiroidian.

Acest mecanism de control al activității celulei tiroidiene este similar modului de acțiune al AMPc ca „mesager secund" întâlnit în numeroase alte țesuturi ale organismului, după cum s-a discutat în Capitolul 75.

SECREȚIA DE TSH A HIPOFIZEI ANTERIOARE ESTE REGLATĂ DE HORMONUL DE ELIBERARE A TIROTROPINEI DIN HIPOTALAMUS

Secreția de TSH a hipofizei anterioare este controlată de un hormon hipotalamic, *hormonul de eliberare a tirotropinei* (TRH), care este secretat de terminațiile nervoase din eminența mediană a hipotalamusului. De la acest nivel, TRH-ul este transportat către hipofiza anterioară prin intermediul sistemului vascular port hipotalamo-hipofizar, prezentat în Capitolul 75.

TRH-ul este o amină tripeptidică – *piroglutamil-histidil-prolin-amida*. TRH stimulează secreția de TSH a celulelor hipofizei anterioare. Întreruperea sistemului vascular port care transportă sângele de la hipotalamus la hipofiza anterioară determină o scădere marcată a ratei de secreție a TSH, dar aceasta nu este redusă la zero.

Mecanismul molecular prin care TRH stimulează secreția de TSH din celulele specializate ale hipofizei anterioare constă inițial în legarea TRH de receptorii pentru TRH din membrana celulelor hipofizare. Consecința este *activarea sistemului de mesageri secunzi al fosfolipazei* din interiorul celulei hipofizare și sinteza unor cantități mari de fosfolipază C, urmată de sinteza în cascadă a altor mesageri secunzi, printre care ionii de calciu și diacil glicerolul, care vor induce în cele din urmă eliberarea de TSH.

Efectele frigului și altor stimuli neurogeni asupra secreției de TRH și TSH. Unul dintre cei mai cunoscuți stimuli care determină amplificarea secreției de TRH în hipotalamus și, prin urmare, și secreția de TSH a hipofizei anterioare, este expunerea la frig. Acest efect este aproape sigur consecința stimulării centrilor termoreglatori hipotalamici. Expunerea șobolanilor la frig extrem timp de câteva săptămâni amplifică eliberarea de hormoni tiroidieni, uneori cu mai mult de 100% peste valoarea normală, și poate crește rata metabolismului bazal cu până la 50%. Într-adevăr, s-a constatat că persoanele care se mută în regiunile arctice prezintă rate ale metabolismului bazal cu 15-20% peste valoarea normală.

Diverse reacții emoționale pot influența de asemenea secreția de TRH și TSH, afectând astfel în mod indirect secreția de hormoni tiroidieni. Emoțiile și anxietatea – condiții cu efect intens de stimulare a sistemului nervos simpatic – pot determina o scădere acută a secreției de TSH, probabil deoarece aceste stări amplifică rata metabolică și producția de căldură a organismului, exercitând astfel un efect opus la nivelul centrului de reglare a temperaturii.

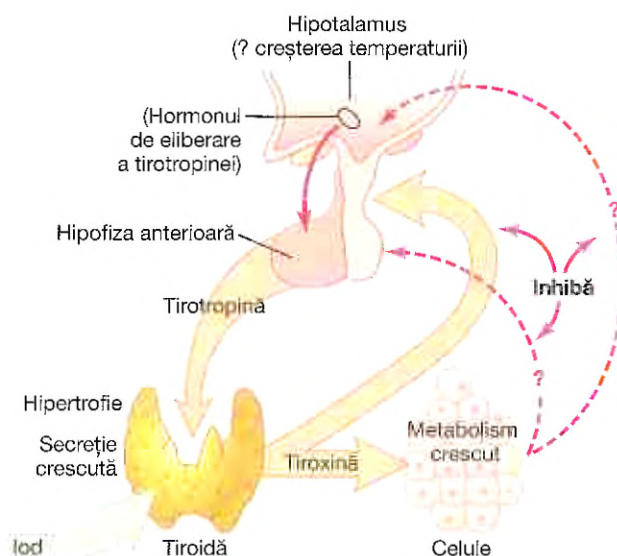


Figura 77-7. Reglarea secreției tiroidiene.

După secționarea tijei pituitare nu se observă nici modificările emoționale și nici efectele induse de frig, ceea ce demonstrează faptul că ambele acțiuni sunt mediate de hipotalamus.

HORMONII TIROIDIENI DETERMINĂ SCĂDEREA SECREȚIEI DE TSH A HIPOFIZEI ANTERIOARE PRIN MECANISM DE FEEDBACK

Nivelurile crescute ale hormonilor tiroidieni în organism induc scăderea secreției de TSH a hipofizei anterioare. Când rata secreției de hormoni tiroidieni atinge o valoare de 1,75 ori mai mare decât cea normală, rata secreției de TSH scade la practic la zero. Acest efect de feedback inhibitor se menține aproape în totalitate chiar atunci când hipofiza anterioară a fost separată de hipotalamus. În consecință, după cum este ilustrat în **Figura 77-7,** se consideră că excesul de hormoni tiroidieni inhibă secreția de TSH a hipofizei anterioare în principal printr-un efect direct la nivelul hipofizei anterioare. Indiferent de modul de exercitare a mecanismului de feedback, rolul său este de a menține o concentrație aproape constantă a hormonilor tiroidieni liberi în sistemul circulator al organismului.

Substanțele antitiroidiene inhibă secreția de hormoni tiroidieni

Cele mai cunoscute substanțe antitiroidiene sunt *tiocianații*, *propiltiouracilul* și concentrațiile mari de *ioduri anorganice*. Mecanismele prin care fiecare dintre aceste substanțe blochează secreția tiroidiană sunt diferite și vor fi explicate în cele ce urmează.

Ionii tiocianat reduc captarea iodului. Pompa activă care transportă ionii de iod în celulele tiroidiene poate capta și ionii tiocianat, perclorat și nitrat. În consecință, administrarea de tiocianat (sau a unuia dintre ceilalți ioni) în doze suficient de mari poate induce o inhibare competitivă a transportului intracelular de iod – cu alte cuvinte, inhibarea mecanismului de captare a iodului.

Reducerea disponibilității iodului în celulele glandulare nu împiedică formarea de tiroglobulină, ci împiedică procesul de iodare a tiroglobulinei sintetizate și, prin urmare, formarea de hormoni tiroidieni. La rândul său, acest deficit de hormoni tiroidieni conduce la creșterea secreției de TSH a hipofizei anterioare, ceea ce determină creșterea în volum a tiroidei deși glanda nu sintetizează cantități adecvate de hormoni tiroidieni. Așadar, utilizarea tiocianților și a altor ioni pentru blocarea secreției tiroidiene poate induce o creștere excesivă a volumului glandei tiroide, care poartă numele de *gușă*.

Propiltiouracilul reduce sinteza hormonilor tiroidieni. Propiltiouracilul (și alte substanțe similare, precum metimazolul și carbimazolul) împiedică sinteza hormonilor tiroidieni din iod și tirozină. Mecanismul implicat constă pe de o parte în blocarea peroxidazei, enzimă necesară pentru iodarea tirozinei, și pe de altă parte în blocarea cuplării celor două tirozine iodate pentru a forma tiroxina și triiodotironina.

Propiltiouracilul, ca și tiocianații, nu împiedică formarea tiroglobulinei. Lipsa tiroxinei și a triiodotironinei din tiroglobulină determină, prin mecanism de feedback, amplificarea marcată a secreției de TSH din hipofiza anterioară, ce stimulează creșterea țesutului glandular și formarea gușii.

Concentrațiile mari de iod reduc funcția tiroidiană și dimensiunile glandei tiroide. Atunci când *concentrațiile de iod* din sânge sunt foarte mari (de 100 de ori mai mari decât nivelurile normale), majoritatea funcțiilor tiroidiene sunt diminuate, dar de cele mai multe ori numai pentru câteva săptămâni. Efectul se bazează pe reducerea captării iodului, astfel încât rata de iodare a tiroxinei în vederea formării de hormoni tiroidieni va fi la rândul său diminuată. Mult mai importantă este blocarea procesului de endocitoză foliculară a coloidului de către concentrațiile crescute de iod. Deoarece aceasta este prima etapă a mecanismului de eliberare a hormonilor tiroidieni din depozitele coloidale, efectul este întreruperea aproape imediată a secreției de hormoni tiroidieni în circulație.

Inhibarea de către concentrațiile crescute de iod a tuturor etapelor funcției tiroidiene are drept consecință reducerea discretă a dimensiunilor tiroidei și în special diminuarea aportului de sânge, în contradicție cu efectele opuse induse de majoritatea celorlalți agenți antitiroidieni. Din acest motiv pacienților li se administrează iod cu 2-3 săptămâni înainte de intervenția chirurgicală de excizie a tiroidei în vederea facilitării acesteia și în special a reducerii sângerării.

Bolile tiroidiene

Hipertiroidismul

Majoritatea efectelor hipertiroidismului pot fi deduse cu ușurință din prezentarea anterioară a diverselor efecte fiziologice ale hormonilor tiroidieni. Cu toate acestea, trebuie menționate câteva manifestări specifice, în special

legate de instalarea, diagnosticul și tratamentul hipertiroidismului.

Cauze de hipertiroidism (gușa toxică, tireotoxicoza, boala Graves). La majoritatea pacienților cu hipertiroidism, dimensiunile glandei tiroide cresc de 2-3 ori peste valoarea normală, iar structural se constată o hiperplazie intensă cu plierea stratului de celule foliculare în interiorul foliculului, astfel încât numărul de celule este mult crescut. De asemenea, fiecare celulă își crește rata de secreție de câteva ori; studiile cu iod radioactiv au demonstrat uneori o creștere de 5 până la 15 ori a secreției de hormoni tiroidieni la nivelul glandei hiperplazice.

Boala Graves, cea mai frecventă formă de hipertiroidism, este o afecțiune autoimună caracterizată prin apariția unor anticorpi numiți *imunoglobuline tirostimulante* (TSI) împotriva receptorilor pentru TSH din glanda tiroidă. Acești anticorpi se leagă de aceiași receptori membranari ca și TSH-ul, determinând o activare continuă a sistemului AMPc din celulă, ce are ca rezultat hipertiroidismul. Efectul anticorpilor TSI de stimulare a funcțiilor tiroidiene este prelungit și poate avea o durată de până la 12 ore, spre deosebire de TSH, a cărui durată de acțiune depășește cu puțin o oră. Secreția crescută de hormoni tiroidieni produsă de TSI va inhiba formarea TSH-ului în hipofiza anterioară. Prin urmare, la majoritatea pacienților cu boală Graves, concentrațiile TSH-ului sunt mai degrabă scăzute decât crescute (adesea fiind practic nule).

Anticorpii care induc hipertiroidismul sunt rezultatul unui proces autoimun dezvoltat împotriva țesutului tiroidian. Se presupune că într-un anumit moment pe parcursul vieții, din celulele tiroidiene a fost eliberată o cantitate excesivă de antigene, consecința fiind formarea de anticorpi îndreptați chiar împotriva glandei tiroide.

Adenomul tiroidian. Hipertiroidismul este uneori determinat de un adenom (tumoră) care se dezvoltă în țesutul tiroidian și secretă cantități crescute de hormoni tiroidieni. Diferența față de tipul obișnuit de hipertiroidism constă în faptul că în această afecțiune nu apar, de obicei, semne de patologie autoimună. Atât timp cât adenomul continuă să secrete cantități crescute de hormoni tiroidieni, funcția secretorie a restului glandei este inhibată aproape în totalitate, deoarece hormonii tiroidieni produși de adenom reduc formarea de TSH în glanda pituitară.



Figura 77-8. Pacientă cu hipertiroidism și exoftalmie. Se remarcă protruzia globilor oculari și retracția pleoapelor superioare. Rata metabolismului bazal este cu 40% mai mare decât valoarea normală. (*Cu permisiunea Dr. Leonard Posey.*)

Simptomele hipertiroidismului

Simptomatologia hipertiroidismului poate fi dedusă cu ușurință din prezentarea anterioară a fiziologiei hormonilor tiroidieni: (1) stare de agitație crescută, (2) intoleranță la căldură, (3) sudorație exagerată, (4) scădere ponderală care poate fi ușoară, dar și extrem de severă (uneori până la 40-45 kg), (5) diferite grade de diaree, (6) slăbiciune musculară, (7) nervozitate sau alte tulburări psihice, (8) fatigabilitate extremă cu incapacitatea de a dormi și (9) tremor al mâinilor.

Exoftalmia. Majoritatea persoanelor cu hipertiroidism prezintă un grad de protruzie a globilor oculari, după cum se observă în **Figura 77-8.** Această manifestare se numește *exoftalmie.* La aproximativ o treime din pacienții cu hipertiroidism exoftalmia este importantă și devine uneori atât de severă, încât protruzia globului ocular determină elongarea nervului optic într-o asemenea măsură încât poate afecta vederea. Cel mai adesea afectarea oculară apare din cauza închiderii incomplete a pleoapelor în momentul clipirii sau în somn. Ca urmare a acestui defect, suprafața epitelială a globului ocular devine uscată și iritată și adesea se infectează, determinând ulcerații ale corneei.

Protruzia oculară este cauzată de tumefacția edematoasă a țesutului retroorbitar și de modificările degenerative din mușchii extraoculari. La majoritatea pacienților pot fi identificate în sânge imunoglobuline care interacționează cu mușchii oculari. În plus, concentrația acestor imunoglobuline este de obicei mai mare la pacienții care prezintă valori mai crescute ale TSI. Prin urmare, se consideră că exoftalmia, ca și hipertiroidismul, este rezultatul unui proces autoimun. Tratarea hipertiroidismului conduce de obicei la ameliorarea exoftalmiei.

Teste diagnostice în hipertiroidism. În cazurile obișnuite de hipertiroidism, testul diagnostic cu cea mai mare acuratețe este măsurarea directă a concentrațiilor tiroxinei „libere" (uneori și a triiodotironinei) din plasmă, folosind proceduri de radioimunodozare adecvate.

Alte teste utilizate sunt următoarele:

1. Rata metabolismului bazal este de obicei crescută cu 30-60% în hipertiroidismul sever.
2. Concentrația plasmatică a TSH-ului este determinată prin radioimunodozare. În tipul obișnuit de tireotoxicoză, secreția de TSH a hipofizei anterioare este atât de inhibată de cantitățile mari de tiroxină și triiodotironină circulantă, încât practic nu poate fi dozată.

3. Concentrația de TSI este determinată prin radioimunodozare. Nivelul TSI este de obicei crescut în tireotoxicoză, dar este scăzut în adenomul tiroidian.

Tratamentul hipertiroidismului. Cea mai directă abordare în tratamentul hipertiroidismului este excizia aproape în întregime a glandei tiroide pe cale chirurgicală. În general se recomandă pregătirea pacientului înainte de tiroidectomie prin administrarea de propiltiouracil, de obicei timp de câteva săptămâni, până când rata metabolismului bazal revine la normal. Ulterior, se administrează concentrații crescute de iod timp de 1-2 săptămâni înainte de operație, cu scopul de a induce reducerea dimensiunilor glandei tiroide și diminuarea aportului circulator. Prin aplicarea acestor proceduri preoperatorii, mortalitatea operatorie este mai mică de 1 la 1000 de pacienți, în timp ce înainte de dezvoltarea tehnicilor moderne mortalitatea era de 1 la 25 de pacienți.

Tratamentul hiperplaziei tiroidiene cu iod radioactiv. Gușa toxică hiperplazică poate capta între 80 și 90% dintr-o doză de iod injectată în mai puțin de o zi de la administrarea injecției. Dacă iodul injectat este radioactiv, acesta poate distruge majoritatea celulelor secretorii ale tiroidei. De obicei se administrează 5 milicurie de iod radioactiv, iar starea pacientului este reevaluată după câteva săptămâni. Dacă hipertiroidismul persistă, se administrează doze suplimentare până la obținerea unei funcții tiroidiene normale.

Hipotiroidismul

În general, hipotiroidismul are efecte opuse celor descrise în cadrul hipertiroidismului, dar există câteva mecanisme fiziologice particulare hipotiroidismului. Ca și hipertiroidismul, hipotiroidismul este adesea inițiat de un proces autoimun îndreptat împotriva glandei tiroide (*boala Hashimoto*), dar acesta are ca efect distrugerea glandei tiroide și nu stimularea ei. Inițial majoritatea pacienților prezintă „tiroidită" autoimună, termen care desemnează o inflamație a glandei tiroide. Această afecțiune determină deteriorarea progresivă și, în cele din urmă, fibrozarea glandei, procese care sunt urmate de diminuarea sau chiar dispariția secreției de hormoni tiroidieni. Există și alte tipuri de hipotiroidism, care se asociază adesea cu creșterea dimensiunilor tiroidei, afecțiune cunoscută sub denumirea de *gușă*; acestea vor fi prezentate în continuare.

Gușa coloidală endemică indusă de deficitul iodului din dietă. Termenul de „gușă" semnifică o glandă tiroidă cu dimensiuni voluminoase. După cum s-a precizat în cadrul descrierii metabolismului iodului, este necesară ingerarea a 50 miligrame de iod *anual* pentru ca hormonii tiroidieni să fie produși în cantități adecvate. În anumite zone de pe glob, în special în Alpii elvețieni, în Anzi, dar și în regiunea Marilor Lacuri din Statele Unite ale Americii, în sol există o cantitate insuficientă de iod, astfel încât alimentele nu conțin nici măcar acest minim necesar. Ca urmare, în perioada anterioară introducerii sării de masă iodate, multe persoane care locuiau în aceste zone dezvoltau gușă extrem de voluminoasă, numită *gușă endemică*.

Mecanismul de apariție a gușei endemice este următorul: lipsa de iod împiedică sinteza tiroxinei și triiodotironinei. Prin urmare, nu vor exista hormoni care să inhibe secreția de TSH a hipofizei anterioare, iar aceasta va produce cantități crescute de TSH. TSH-ul va stimula ulterior celulele tiroidiene care vor secreta cantități foarte mari de tiroglobulină coloidală în foliculi, iar volumul glandei tiroide va crește progresiv. Din cauza lipsei de iod, în cadrul moleculei de tiroglobulină nu se vor forma tiroxină și triiodotironină și, ca urmare, nu va exista inhibarea normală a producției de TSH din hipofiza anterioară. Foliculii se vor dezvolta excesiv, iar glanda tiroidă poate ajunge la dimensiuni de 10-20 de ori mai mari față de valoarea normală.

Gușa coloidală netoxică idiopatică. Tiroida cu volum crescut, similară celei din gușa coloidală endemică, poate apărea și la pacienții care nu prezintă deficit de iod. Acest tip de gușă poate secreta cantități normale de hormoni tiroidieni, dar cel mai adesea sinteza hormonală este inhibată, ca și în gușa endemică.

Cauza exactă a măririi volumului tiroidei la pacienții cu gușă coloidală idiopatică nu este cunoscută, dar majoritatea acestor pacienți prezintă semne de tiroidită ușoară; de aceea, se consideră că tiroidita induce un hipotiroidism discret, care va avea drept consecință amplificarea secreției de TSH și creșterea progresivă a regiunilor glandulare neatinse de procesul inflamator. Această teorie ar putea explica aspectul nodular al acestor glande, în care unele zone se dezvoltă excesiv, în timp ce altele sunt distruse de către tiroidită.



Figura 77-9. Pacientă cu mixedem. (*Cu permisiunea Dr. Herbert Langford.*)

La unele dintre persoanele cu gușă coloidală, la nivelul tiroidei există anumite anomalii ale sistemului enzimatic implicat în sinteza hormonilor tiroidieni. Cele mai frecvent întâlnite dintre acestea sunt următoarele:

1. *Anomalii ale mecanismului de captare a iodului*, din cauza cărora iodul nu este introdus într-o cantitate suficientă în celule
2. *Anomalii ale sistemului peroxidazei*,care induc o incapacitate de oxidare a iodului
3. *Anomalii în cuplarea tirozinelor iodate în cadrul moleculei de tiroglobulină*, având ca rezultat imposibilitatea sintezei hormonilor tiroidieni
4. *Anomalii ale enzimei deiodinază*, care împiedică recuperarea iodului din tirozinele iodate ce nu sunt utilizate pentru formarea hormonilor tiroidieni (acesta constituie aproximativ două treimi din iodul total) – consecința fiind un deficit de iod

De asemenea, anumite alimente conțin *substanțe gușogene* care au un efect antitiroidian de tip propiltiouracil și determină creșterea glandei tiroide mediată de TSH. Astfel de substanțe gușogene se întâlnesc în special în anumite tipuri de rădăcinoase și în varză.

Aspecte fiziologice în hipotiroidism. Indiferent dacă hipotiroidismul este cauzat de tiroidită, gușă coloidală endemică, gușă coloidală idiopatică, distrugerea glandei tiroide prin iradiere sau excizia acesteia pe cale chirurgicală, efectele fiziologice sunt aceleași. Ele includ fatigabilitate și somnolență accentuată (pacientul doarme până la 12-14 ore pe zi), slăbiciune musculară extrem de pronunțată, bradicardie, debit cardiac scăzut, volum circulator redus, uneori creștere ponderală, constipație, lentoare în gândire, insuficiența multor funcții trofice ale organismului care se manifestă prin încetinirea creșterii părului și tegumente aspre, transformarea vocii, care se îngroașă și devine răgușită; în cazurile severe se constată un aspect edematos la nivelul întregului corp ce poartă denumirea de *mixedem*.

Mixedemul. Mixedemul apare la pacienții cu funcție hormonală tiroidiană absentă aproape în totalitate. În **Figura 77-9** este prezentat un astfel de pacient, evidențiindu-se edemele suborbitale și tumefacția facială. În această afecțiune, din motive neexplicate, cantități mari de acid hialuronic și condroitin sulfat se leagă de proteine și se depun sub forma unui gel tisular în spațiile interstițiale, ceea ce induce creșterea nivelului total al lichidului interstițial. Din cauza consistenței de gel a lichidului în exces, acesta este practic imobil, iar edemul nu lasă godeu.

Ateroscleroza în hipotiroidism. După cum a fost precizat anterior, lipsa hormonilor tiroidieni crește nivelul colesterolului sangvin din cauza modificărilor metabolismului lipidelor și al colesterolului precum și a diminuării excreției colesterolului în bilă. Creșterea concentrațiilor colesterolului se asociază de obicei cu accelerarea procesului de ateroscleroză. Prin urmare, mulți pacienți cu hipotiroidism, în special cei cu mixedem, dezvoltă ateroscleroză, care la rândul său produce boală vasculară periferică, surditate și boală coronariană, având drept consecință decesul prematur.

Teste diagnostice în hipotiroidism. Testele descrise anterior pentru diagnosticul hipertiroidismului vor avea rezultate opuse în hipotiroidism. Nivelul tiroxinei libere din sânge este scăzut. Rata metabolismului bazal în mixedem scade cu 30-50%. În plus, secreția de TSH a hipofizei anterioare după administrarea unei doze test de TRH este de obicei semnificativ crescută (cu excepția cazurilor rare de hipotiroidism cauzate de alterarea răspunsului glandei pituitare la TRH).

Tratamentul hipotiroidismului. **Figura 77-4** prezintă efectul tiroxinei asupra ratei metabolismului bazal, evidențiind durata de acțiune a hormonului, care este în mod normal mai mare de o lună. Prin urmare, menținerea unui nivel constant al hormonilor tiroidieni se realizează cu ușurință prin ingestia zilnică a unuia sau mai multor comprimate ce conțin tiroxină. Mai mult, tratamentul adecvat al hipotiroidismului determină restabilirea completă a stării normale de sănătate, astfel încât pacienții cu mixedem în antecedente au ajuns chiar până la vârsta de 90 de ani ca urmare a tratamentului de substituție urmat mai mult de 50 de ani.

Cretinismul

Cretinismul este consecința unui grad extrem de hipotiroidism debutat în perioada fetală, de nou-născut sau în copilărie. Această afecțiune se caracterizează în special printr-o creștere deficitară și retard mintal. Afecțiunea este urmarea absenței congenitale a glandei tiroide (*cretinism congenital*), a incapacității glandei de a sintetiza hormoni tiroidieni din cauza unui defect genetic, sau a lipsei iodului din dietă (*cretinism endemic*).

Un nou-născut lipsit de tiroidă poate avea un aspect și un comportament normal, deoarece în viața intrauterină funcția tiroidiană este suplinită parțial (dar de obicei insuficient) de hormonii tiroidieni proveniți de la mamă. După câteva săptămâni de la naștere însă mișcările nou-născutului devin mai lente, iar dezvoltarea fizică și mentală sunt mult întârziate. Instituirea, în orice moment, a tratamentului cu cantități adecvate de iod sau tiroxină produce adesea revenirea la normal a dezvoltării fizice, dar dacă tratamentul nu este început în primele săptămâni după naștere, retardul mintal va fi permanent. Acesta este urmarea încetinirii creșterii, ramificării și mielinizării celulelor neuronale ale sistemului nervos central în această perioadă critică din dezvoltarea normală a funcțiilor mentale.

Dezvoltarea scheletului osos la un copil cu cretinism este în mod caracteristic mai redusă decât dezvoltarea țesuturilor moi. Ca urmare a acestei creșteri disproporționate, țesuturile moi se vor dezvolta excesiv, iar copilul va avea un aspect îndesat și obez. Uneori, disproporția între dimensiunea voluminoasă a limbii și dezvoltarea scheletului este atât de mare, încât împiedică deglutiția și respirația, cu instalarea unei respirații guturale care poate produce ocazional episoade de sufocare.

Bibliografie

Bianco AC: Minireview: cracking the metabolic code for thyroid hormone signaling. Endocrinology 152:3306, 2011.

Brent GA: Clinical practice. Graves' disease. N Engl J Med 358:2594, 2008.

Brent GA: Mechanisms of thyroid hormone action. J Clin Invest 122:3035, 2012.

Cooper DS, Biondi B: Subclinical thyroid disease. Lancet 379:1142, 2012.

Danzi S, Klein I: Thyroid hormone and the cardiovascular system. Med Clin North Am 96:257, 2012.

De La Vieja A, Dohan O, Levy O, Carrasco N: Molecular analysis of the sodium/iodide symporter: impact on thyroid and extrathyroid pathophysiology. Physiol Rev 80:1083, 2000.

Franklyn JA, Boelaert K: Thyrotoxicosis. Lancet 379:1155, 2012.

Grais IM, Sowers JR: Thyroid and the heart. Am J Med 127:691, 2014.

Kharlip J, Cooper DS: Recent developments in hyperthyroidism. Lancet 373:1930, 2009.

Klein I, Danzi S: Thyroid disease and the heart. Circulation 116:1725, 2007.

Kogai T, Brent GA: The sodium iodide symporter (NIS): regulation and approaches to targeting for cancer therapeutics. Pharmacol Ther 135:355, 2012.

Mullur R, Liu YY, Brent GA: Thyroid hormone regulation of metabolism. Physiol Rev 94:355, 2014.

Pearce EN: Update in lipid alterations in subclinical hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 97:326, 2012.

Ross DS: Radioiodine therapy for hyperthyroidism. N Engl J Med 364:542, 2011.

Sinha RA, Singh BK, Yen PM: Thyroid hormone regulation of hepatic lipid and carbohydrate metabolism. Trends Endocrinol Metab 25: 538, 2014.

Szkudlinski MW, Fremont V, Ronin C, Weintraub BD: Thyroid-stimulating hormone and thyroid-stimulating hormone receptor structure-function relationships. Physiol Rev 82:473, 2002.

Vasudevan N, Ogawa S, Pfaff D: Estrogen and thyroid hormone receptor interactions: physiological flexibility by molecular specificity. Physiol Rev 82:923, 2002.

Yen PM: Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. Physiol Rev 81:1097, 2001.

Zimmermann MB: Iodine deficiency. Endocr Rev 30:376, 2009.

Hormonii corticosuprarenalieni

Cele două *glande suprarenale*, fiecare cântărind aproximativ 4 grame, sunt localizate la polul superior al rinichilor. După cum se observă în **Figura 78-1**, fiecare glandă prezintă două regiuni distincte, *medulosuprarenala* și *corticosuprarenala*. Medulosuprarenala, situată central, reprezintă 20% din volumul glandei, fiind înrudită funcțional cu sistemul nervos simpatic; ca răspuns la stimularea simpatică, această glandă secretă hormonii *epinefrină* și *norepinefrină*. La rândul lor, acești hormoni determină în organism aproape aceleași efecte ca și stimularea directă a nervilor simpatici. Hormonii medulosuprarenalieni precum și efectele lor sunt prezentate pe larg în Capitolul 61 odată cu prezentarea sistemului nervos simpatic.

Corticosuprarenala secretă un grup de hormoni complet diferiți, numiți *corticosteroizi*. Acești hormoni sunt sintetizați pornind de la colesterol și au formule chimice similare. Totuși, existența unor diferențe mici între structurile lor moleculare le conferă acestor hormoni funcții diferite, extrem de importante în organism.

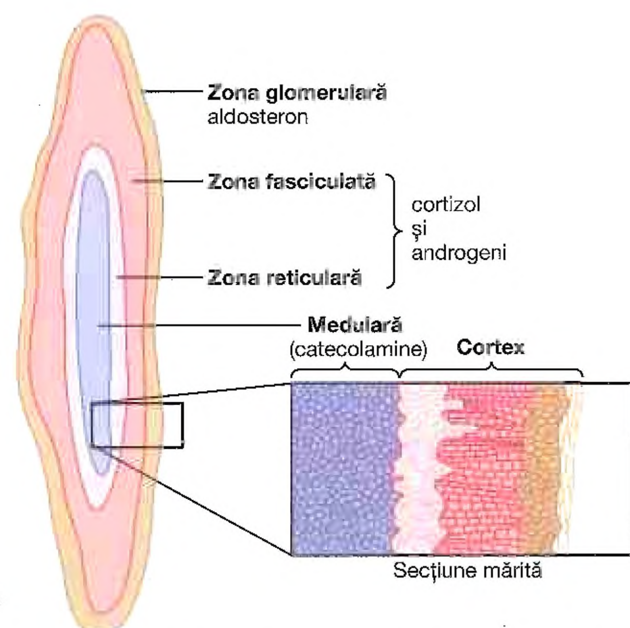


Figura 78-1. Secreția hormonilor corticosuprarenalieni de către diferitele regiuni ale corticalei suprarenaliene și secreția catecolaminelor de către medulosuprarenală.

CORTICOSTEROIZII: MINERALOCORTICOIZI, GLUCOCORTICOIZI ȘI ANDROGENI

Corticosuprarenala secretă două categorii principale de hormoni, *mineralocorticoizi* și *glucocorticoizi*. Pe lângă aceștia, sunt sintetizați în cantități mici și hormoni sexuali, în special *androgeni* care au practic aceleași efecte în organism ca și hormonul sexual masculin testosteronul. În mod normal, cantitățile secretate sunt atât de mici încât au o importanță minoră, dar în anumite afecțiuni ale corticosuprarenalelor (care vor fi prezentate ulterior în acest capitol) ei pot fi secretați în cantități apreciabile, având efecte virilizante.

Mineralocorticoizii au fost denumiți astfel datorită efectului special pe care îl au asupra electroliților („mineralele") din lichidul extracelular, în special asupra sodiului și potasiului. *Glucocorticoizii* au fost denumiți astfel datorită efectului lor important de creștere a concentrației sangvine a glucozei. Acești hormoni prezintă efecte și asupra metabolismul proteic și lipidic, care sunt la fel de importante pentru funcționarea organismului ca și efectele exercitate asupra metabolismului glucidic.

Din corticosuprarenală au fost izolați peste 30 de steroizi, dar numai doi dintre aceștia au o importanță majoră în menținerea unei funcții endocrine normale a organismului: *aldosteronul*, principalul mineralocorticoid, și *cortizolul*, cel mai important glucocorticoid.

SINTEZA ȘI SECREȚIA HORMONILOR CORTICOSUPRARENALIENI

CORTICOSUPRARENALA PREZINTĂ TREI STRATURI DISTINCTE

După cum se poate observa în **Figura 78-1**, corticala glandelor suprarenale este alcătuită din trei straturi relativ distincte:

1. *Zona glomerulară* este alcătuită dintr-un strat subțire de celule situat imediat sub capsulă, constituind aproximativ 15% din corticosuprarenală. Aceste celule sunt singurele celule din corticosuprarenală care au capacitatea de a secreta cantități importante de *aldosteron*, deoarece conțin o enzimă numită *aldosteron sintetază*, necesară pentru sinteza hormonului. Secreția

acestor celule este reglată în principal de concentrația *angiotensinei II* și a *potasiului* în lichidul extracelular, ambele având un efect de stimulare a secreției de aldosteron.

2. *Zona fasciculată*, stratul mijlociu și cel mai voluminos, ocupă 75% din corticosuprarenală și secretă glucocorticoizii *cortizol* și *corticosteron*, precum și mici cantități de *androgeni suprarenalieni* și de *estrogeni*. Secreția acestor celule este controlată în mare parte de axul hipotalamo-hipofizar prin intermediul *hormonului adrenocorticotrop* (ACTH).
3. *Zona reticulară*, cel mai profund strat al corticalei, secretă androgenii suprarenalieni *dehidroepiandrosteron* și *androstendion*, precum și cantități mici de estrogeni și glucocorticoizi. Secreția acestor celule este reglată de ACTH, deși există și alți factori care ar putea fi implicați, precum *hormonul de stimulare a androgenilor corticosuprarenalieni*, eliberat de hipofiză. Mecanismele de reglare a sintezei de androgeni suprarenalieni nu sunt totuși la fel de bine cunoscute precum cele care implică glucocorticoizi și mineralocorticoizi.

Secrețiile de aldosteron și cortizol sunt reglate prin mecanisme independente. Factori precum angiotensina II, care determină în mod specific creșterea secreției de aldosteron și induc hipertrofia zonei glomerulare, nu au niciun efect asupra celorlalte două zone corticale. În mod asemănător, factori precum ACTH-ul, care stimulează secreția de cortizol și androgeni suprarenalieni și induc hipertrofia zonei fasciculate și a zonei reticulare, au un efect minim asupra zonei glomerulare.

Hormonii corticosuprarenalieni sunt steroizi derivați din colesterol. Toți hormonii steroidieni din organismul uman, inclusiv cei produși de corticosuprarenală, sunt sintetizați pornind de la colesterol. Deși celulele corticosuprarenalei pot sintetiza de novo cantități mici de colesterol, pornind de la acetat, aproximativ 80% din colesterolul folosit pentru sinteza de steroizi este furnizat de lipoproteinele cu densitate mică (LDL) circulante în plasmă. Aceste lipoproteine, foarte bogate în colesterol, difuzează din plasmă în lichidul interstițial și se leagă de receptori specifici localizați în structuri numite *invaginații* membranare stabilizate de clatrină de pe membrana celulelor corticosuprarenalei. Aceste invaginații sunt apoi internalizate prin *endocitoză*, cu formarea unor vezicule care vor fuziona cu lizozomii intracelulari, eliberând colesterolul necesar sintezei hormonilor steroidieni suprarenalieni.

Transportul colesterolului în interiorul celulelor suprarenalei este reglat prin mecanisme de feedback care pot modifica semnificativ cantitatea de colesterol disponibilă pentru sinteza hormonilor steroidieni. De exemplu, ACTH-ul, care stimulează sinteza de steroizi suprarenalieni, amplifică numărul de receptori pentru LDL de pe celulele corticosuprarenalei, precum și activitatea enzimelor care scindează colesterolul din LDL.

După ce pătrunde în celulă, colesterolul este transportat în mitocondrii, unde este scindat sub acțiunea enzimei *colesterol desmolază*, cu formarea de *pregnenolon*; aceasta este etapa limitantă de viteză din procesul de sinteză a steroizilor suprarenalieni (**Figura 78-2**). În toate cele trei regiuni ale corticosuprarenalei, această etapă inițială a steroidogenezei este stimulată de diferiți factori care reglează secreția principalilor hormoni, aldosteronul și cortizolul. De exemplu, ACTH-ul, care stimulează secreția de cortizol, și angiotensina II, care stimulează secreția de aldosteron, accelerează conversia colesterolului în pregnenolon.

Căile de sinteză a steroizilor suprarenalieni. În **Figura 78-2** sunt prezentate principalele etape ale sintezei celor mai importanți hormoni steroidieni ai corticosuprarenalei: aldosteronul, cortizolul și androgenii. Practic toate aceste etape se desfășoară în două dintre organitele celulare, *mitocondriile* și *reticulul endoplasmic*, unele procese desfășurându-se într-unul dintre compartimente, iar altele în celălalt. Fiecare etapă este catalizată de un sistem enzimatic specific. Orice modificare, fie și numai la nivelul unei singure enzime, poate determina formarea unor tipuri complet diferite de hormoni și schimbarea raporturilor cantitative dintre aceștia. De exemplu, afectarea activității unei singure enzime din această cascadă va determina sinteza unor cantități mari de hormoni sexuali masculini și a altor compuși steroidieni care nu sunt prezenți în mod normal în circulație.

Formulele chimice ale aldosteronului (cel mai important hormon mineralocorticoid) și cortizolului (cel mai important hormon glucocorticoid) sunt ilustrate în **Figura 78-2.** Cortizolul prezintă la carbonul cu numărul 3 un oxigen legat printr-o dublă legătură și este hidroxilat în poziția 11 și 21. Aldosteronul prezintă un atom de oxigen legat la carbonul din poziția 18.

Pe lângă aldosteron și cortizol, corticosuprarenala secretă în mod normal și cantități reduse din alți steroizi cu acțiune mineralo- sau glucocorticoidă sau cu ambele. Mai mult, există și alți hormoni steroidieni extrem de activi, care nu se formează în mod normal în corticosuprarenale ci prin sinteză artificială și sunt utilizați în diferite scheme de tratament. Unii dintre cei mai importanți hormoni corticosteroizi, inclusiv analogii sintetici, sunt următorii (prezentați pe scurt și în **Tabelul 78-1**).

Mineralocorticoizi

- Aldosteron (foarte puternic; responsabil de aproximativ 90% din activitatea mineralocorticoidă)
- Deoxicorticostreon (1/30 din potența aldosteronului, secretat în cantități extrem de mici)
- Corticosteron (acțiune mineralocorticoidă redusă)
- 9α-fluorocortizol (analog sintetic; efect ușor mai puternic decât aldosteronul)
- Cortizol (activitate mineralocorticoidă extrem de redusă, secretat în cantități foarte mari)
- Cortizon (activitate mineralocorticoidă redusă)

Glucocorticoizi

- Cortizol (foarte puternic; responsabil de aproximativ 95% din activitatea glucocorticoidă)

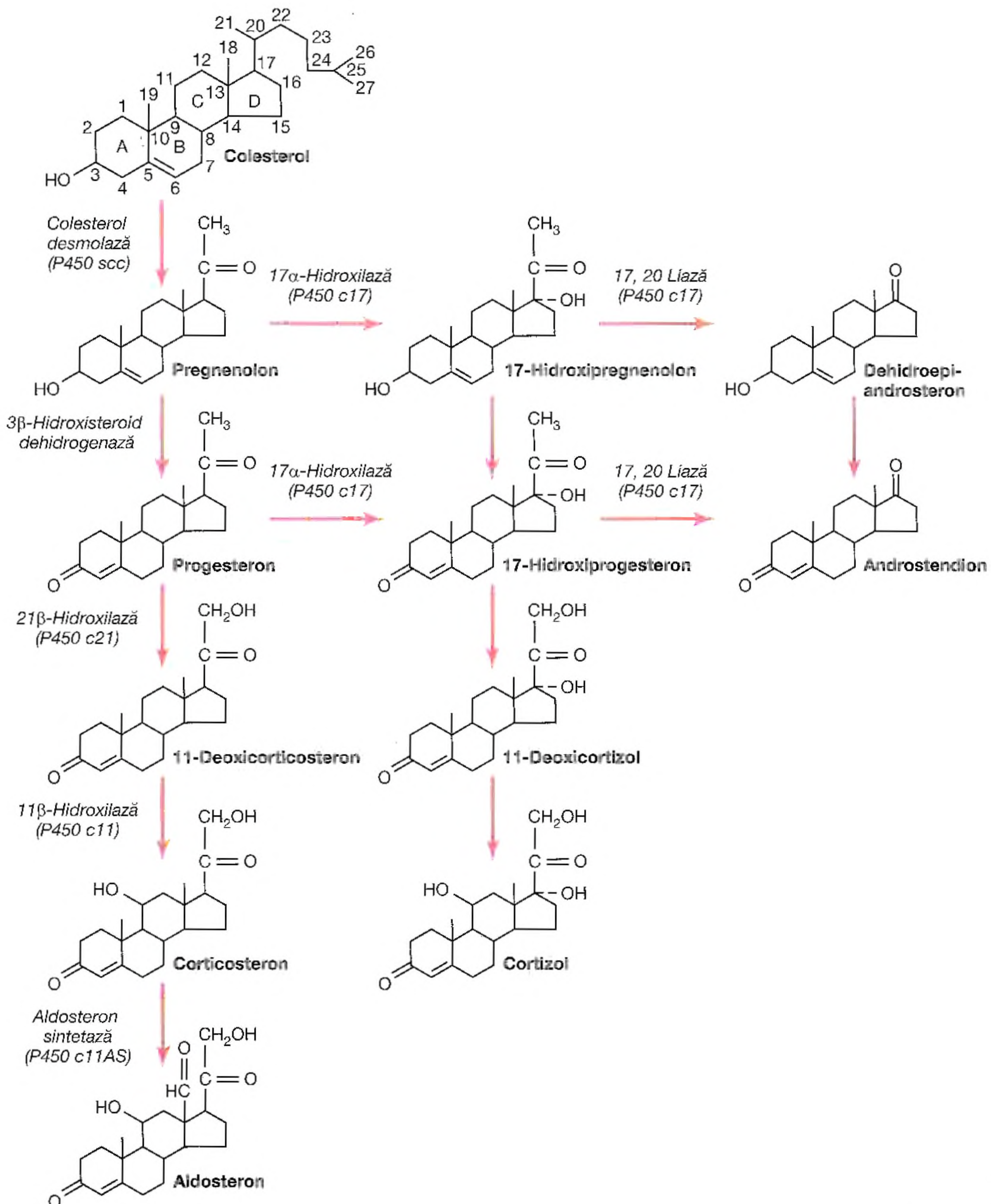


Figura 78-2. Căile de sinteză a hormonilor steroidieni de către corticosuprarenală. Enzimele sunt menţionate cu caractere italice.

- Corticosteron (responsabil de aproximativ 4% din activitatea glucocorticoidă, dar are un efect mult mai redus decât cortizolul)
- Cortizon (aproape la fel de puternic ca şi cortizolul)
- Prednison (analog sintetic; de patru ori mai puternic decât cortizolul)
- Metilprednison (analog sintetic; de cinci ori mai puternic decât cortizolul)
- Dexametazonă (analog sintetic; de 30 de ori mai puternic decât cortizolul)

Din această enumerare este evident că unii dintre aceşti hormoni şi analogi sintetici au atât activitate glucocorticoidă cât şi activitate mineralocorticoidă. Efectul mineralocorticoid uşor al cortizolului este deosebit de important, deoarece în anumite sindroame caracterizate prin secreţie excesivă de cortizol, acesta poate avea efecte mineralocorticoide

Tabelul 78-1 Hormonii steroidieni suprarenalieni la adult; steroizii sintetici și activitatea lor relativă glucocorticoidă și mineralocorticoidă.

Steroizi	Concentrațiile plasmatice medii (liber și legat, μg/100 ml)	Cantitatea medie secretată (mg/24 ore)	Activitate gluco-corticoidă	Activitate mineralo-corticoidă
Steroizi suprarenalieni				
Cortizol	12	15	1	1
Corticosteron	0,4	3	0,3	15,0
Aldosteron	0,006	0,15	0,3	3000
Deoxicorticosteron	0,006	0,2	0,2	100
Dehidroepiandrosteron	175	20	—	—
Steroizi sintetici				
Cortizon	—	—	0,7	0,5
Prednisolon	—	—	4	0,8
Metilprednison	—	—	5	—
Dexametazonă	—	—	30	—
9α-fluorocortizol	—	—	10	125

Activitatea glucocorticoidă și mineralocorticoidă a steroizilor este raportată la cortizol, căruia îi este atribuită valoarea 1,0.

semnificative, pe lângă efectele glucocorticoide mult mai puternice.

Activitatea glucocorticoidă intensă a hormonului sintetic dexametazonă, care nu are practic efecte mineralocorticoide, îi conferă acestuia un rol terapeutic extrem de important în stimularea acțiunilor glucocorticoide specifice.

Hormonii corticosuprarenalieni se leagă de proteine plasmatice. Aproximativ 90-95% din cortizolul circulant se leagă de proteine plasmatice, în special de o globulină numită *globulina de legare a cortizolului* sau *transcortina*, și, în mai mică măsură, de albumină. Acest grad înalt de legare de proteinele plasmatice încetinește eliminarea cortizolului din plasmă; prin urmare, cortizolul are un timp de înjumătățire relativ lung, de 60-90 minute. Numai aproximativ 60% din aldosteronul circulant se leagă de proteine plasmatice, astfel încât 40% circulă sub formă liberă; în consecință, aldosteronul are un timp de înjumătățire relativ scurt, de aproximativ 20 de minute. Acești hormoni sunt transportați în compartimentul lichidian extracelular atât sub formă legată de proteine cât și sub formă liberă.

Legarea steroizilor suprarenalieni de proteinele plasmatice are un rol de depozit, atenuând fluctuațiile rapide ale concentrațiilor hormonilor liberi care pot să apară, de exemplu în cazul cortizolului, în perioadele de stres acut sau din cauza secreției episodice de ACTH. Această funcție de depozit asigură, totodată, o distribuție relativ uniformă a hormonilor suprarenalieni la nivelul țesuturilor.

Hormonii corticosuprarenalieni sunt metabolizați în ficat. Steroizii suprarenalieni sunt metabolizați în principal la nivelul ficatului, unde aceștia suferă un proces de conjugare în special cu *acidul glucuronic* și, într-o mai mică măsură, cu sulfați. Substanțele formate sunt inactive și nu au activitate mineralocorticoidă sau glucocorticoidă. Aproximativ 25% din acești derivați conjugați sunt excretați în bilă și apoi în materiile fecale. Restul metaboliților conjugați produși la nivel hepatic pătrund în circulație, dar nu se leagă de proteine plasmatice și prezintă o solubilitate crescută în plasmă, astfel încât vor fi filtrați cu ușurință de către rinichi și excretați în urină. Afecțiunile hepatice reduc semnificativ rata de inactivare a hormonilor corticosuprarenalieni, iar bolile renale reduc excreția metaboliților conjugați inactivi.

Concentrația normală a aldosteronului din sânge este de aproximativ 6 nanograme (a miliarda parte dintr-un gram) per 100 mililitri, iar rata medie de secreție este de aproximativ 150 μg/zi (0,15 mg/zi). Concentrația sangvină a aldosteronului, însă, depinde în mare măsură de câțiva factori, printre care aportul alimentar de sodiu și potasiu.

Concentrația medie a cortizolului din sânge este de 12 μg/100 ml, iar rata medie de secreție este între 15 și 20 mg/zi. Concentrația sangvină și rata de secreție a cortizolului variază pe parcursul unei zile, fiind crescute în primele ore ale dimineții și scăzând seara, după cum se va discuta ulterior în cadrul acestui capitol.

FUNCȚIILE MINERALOCORTICOIZILOR – ALDOSTERONUL

Deficitul de mineralocorticoizi determină importante pierderi renale de clorură de sodiu și hiperpotasemie. Încetarea secreției corticosuprarenalei conduce la deces într-un interval cuprins între 3 zile și 2 săptămâni dacă pacientul nu primește terapie intensivă cu soluții saline sau mineralocorticoizi injectabili.

În absența mineralocorticoizilor, concentrația ionilor de potasiu din lichidul extracelular crește marcat, sodiul și clorul se pierd rapid din organism, iar volumul total al lichidului extracelular și volumul sangvin se reduc semnificativ. În scurt timp se produce scăderea debitului cardiac, urmată de instalarea unei stări asemănătoare șocului și de deces. Această evoluție poate fi prevenită în totalitate prin administrarea aldosteronului sau a unui alt mineralocorticoid. Prin urmare, se consideră că mineralocorticoizii sunt categoria de hormoni corticosuprarenalieni „care salvează viața" pacientului. Cu toate acestea, glucocorticoizii sunt la fel de necesari, deoarece asigură rezistența la efectele distructive ale episoadelor intermitente de stres fizic și psihic din viața de zi cu zi, după cum va fi explicat ulterior în acest capitol.

Aldosteronul este principalul hormon mineralocorticoid secretat de corticosuprarenală. În organismul uman, aldosteronul este responsabil de aproximativ 90% din activitatea mineralocorticoidă a hormonilor secretați de corticosuprarenală, dar și cortizolul, principalul hormon glucocorticoid secretat de corticosuprarenală, are un efect mineralocorticoid important. Activitatea mineralocorticoidă a aldosteronului este de aproximativ 3000 de ori mai puternică decât cea a cortizolului, însă concentrația plasmatică a cortizolului este de aproape 2000 de ori mai mare decât cea a aldosteronului.

Cortizolul se poate lega de receptorii pentru mineralocorticoizi, prezentând o afinitate crescută pentru aceștia. Totuși, celulele epiteliale renale exprimă enzima 11β-hidroxisteroid dehidrogenaza de tip 2 (11β-HSD2), una dintre funcțiile acesteia fiind de a preveni activarea receptorilor pentru mineralocorticoizi de către cortizol. Una dintre acțiunile 11β-HSD2 este de a converti cortizolul în cortizon, care nu se leagă cu aviditate de receptorii mineralocorticoizi. De asemenea, există dovezi că 11β-HSD2 ar avea efecte și asupra stării redox intracelulare (procese chimice de reducere și oxidare), împiedicând activarea receptorilor pentru mineralocorticoizi de către cortizol. La pacienții cu deficit genetic al 11β-HSD2, cortizolul poate avea efecte mineralocorticoide semnificative. Această afecțiune se numește *sindromul de exces aparent de mineralocorticoizi* (AME) deoarece pacienții prezintă practic aceleași modificări fiziopatologice întâlnite în cazul pacienților cu hipersecreție de aldosteron, cu excepția faptului că la pacienții cu AME nivelurile plasmatice ale aldosteronului sunt foarte scăzute. Ingestia unor cantități crescute de lemn dulce, care conține acid glicirizinic, poate de asemenea să inducă AME din cauza capacității acestuia de a bloca activitatea enzimei 11β-HSD2.

EFECTELE RENALE ȘI CIRCULATORII ALE ALDOSTERONULUI

Aldosteronul amplifică reabsorbția tubulară a sodiului și secreția potasiului. După cum s-a menționat în Capitolul 28, aldosteronul stimulează reabsorbția sodiului și, totodată, amplifică secreția potasiului la nivelul celulelor epiteliale ale tubilor renali, în special în *celulele principale din tubii colectori* și, într-o mai mică măsură, în tubii distali și în ductele colectoare. Așadar, aldosteronul determină conservarea sodiului în lichidul extracelular și, în același timp, induce excreția potasiului prin urină.

O concentrație crescută a aldosteronului în plasmă poate reduce tranzitoriu pierderile de sodiu prin urină la doar câțiva miliechivalenți pe zi. În același timp, pierderile urinare de potasiu sunt amplificate de câteva ori. Prin urmare, efectul net al excesului de aldosteron în plasmă este o creștere a cantității totale de sodiu din lichidul extracelular și scădere a celei de potasiu.

Pe de altă parte, lipsa completă a secreției de aldosteron poate determina o pierdere tranzitorie de sodiu prin urină de 10-20 grame pe zi, cantitate ce reprezintă o zecime până la o cincime din cantitatea totală de sodiu din organism. În același timp, potasiul este conservat în lichidul extracelular.

Excesul de aldosteron crește volumul lichidului extracelular și tensiunea arterială dar are un efect minim asupra concentrației plasmatice de sodiu. Deși aldosteronul are un efect puternic de reducere a ratei de excreție renală a sodiului, concentrația sodiului în lichidul extracelular crește de obicei numai cu câțiva miliechivalenți. Explicația este aceea că atunci când sodiul este reabsorbit la nivelul tubilor renali, are loc o absorbție osmotică simultană a unei cantități aproape echivalente de apă. Totodată, creșteri ușoare ale concentrației de sodiu din lichidul extracelular stimulează setea și amplifică aportul de apă, dacă aceasta este disponibilă, și induc secreția de hormon antidiuretic, care determină amplificarea reabsorbției apei la nivelul tubilor distali și colectori ai rinichilor. Prin urmare, volumul lichidului extracelular crește aproape în aceeași măsură ca și cantitatea de sodiu, dar fără a se produce o modificare semnificativă a concentrației de sodiu.

Deși aldosteronul este unul dintre hormonii cu efectul cel mai intens de conservare a sodiului, hipersecreția de aldosteron induce numai o retenție tranzitorie a sodiului. O creștere a volumului lichidului extracelular mediată de aldosteron care durează mai mult de 1-2 zile conduce și la o creștere a tensiunii arteriale, după cum a fost explicat în Capitolul 19. Creșterea tensiunii arteriale determină amplificarea excreției renale de sodiu și de apă, proces care poartă numele de *natriureză de presiune* și, respectiv, *diureză de presiune*. Astfel, creșterea volumului lichidului extracelular cu 5-15% peste valoarea normală este urmată de creșterea tensiunii arteriale cu 15-20 mmHg; această tensiune arterială crescută va determina revenirea la normal a excreției renale de sodiu și apă, în pofida excesului de aldosteron (**Figura 78-3**).

Această revenire la normal a excreției renale de sodiu și apă ca urmare a natriurezei și diurezei de presiune este cunoscută sub denumirea de fenomen de *scăpare a aldosteronului*. Din acest moment, rata de încărcare cu sodiu și apă a organismului va fi zero, păstrându-se un echilibrul între aportul de sodiu și apă și eliminarea pe cale renală, în pofida excesului persistent de aldosteron. În același timp,

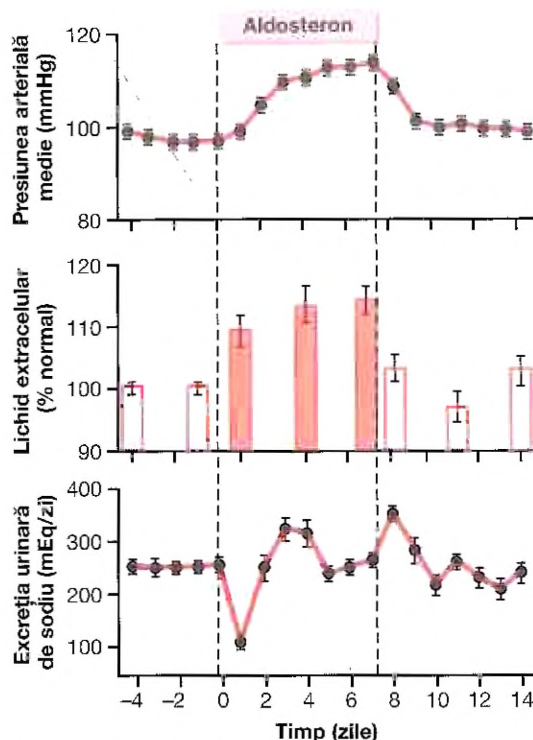


Figura 78-3. Efectul unei perfuzii cu aldosteron asupra tensiunii arteriale, volumului lichidului extracelular și excreției de sodiu la câini. Deși aldosteronul a fost perfuzat cu o rată care a determinat creșterea concentrației plasmatice de aproximativ 20 de ori față de valoarea normală, se observă fenomenul de „scăpare" a retenției de sodiu din cea de-a doua zi de perfuzie, pe măsură ce tensiunea arterială a crescut și excreția urinară de sodiu a revenit la normal. *(Date din Hall JE, Granger JP, Smith MJ, et al: Role of hemodynamics and arterial pressure in aldosterone "escape". Hypertension 6[suppl I]:I183-I192, 1984.)*

însă, se instalează hipertensiunea arterială, care va persista atât timp cât organismul este expus la niveluri crescute de aldosteron.

Pe de altă parte, atunci când secreția de aldosteron se apropie de valoarea zero, prin urină se pierd cantități mari de sodiu, ceea ce determină atât scăderea nivelului clorurii de sodiu din lichidul extracelular, cât și reducerea volumului lichidului extracelular. Ca urmare, se produce deshidratare extracelulară severă și scăderea volumului sangvin circulant, urmate de instalarea *șocului circulator*. În absența tratamentului, decesul survine de obicei în câteva zile de la încetarea bruscă a secreției de aldosteron a corticosuprarenalei.

Excesul de aldosteron determină hipopotasemie și slăbiciune musculară; deficitul de aldosteron induce hiperpotasemie și toxicitate cardiacă. Excesul de aldosteron determină atât pierderea ionilor de potasiu din lichidul extracelular în urină, cât și stimularea transportului potasiului din lichidul extracelular în majoritatea celulelor organismului. Prin urmare, hipersecreția de aldosteron, întâlnită în unele tipuri de tumori suprarenaliene, poate induce o scădere semnificativă a concentrației plasmatice a potasiului, uneori de la valoarea normală de 4,5 mEq/l până la 2 mEq/l. Această modificare se numește *hipopotasemie*. Atunci când concentrația ionilor de potasiu scade la aproximativ jumătate din valoarea normală, apare adesea o stare de slăbiciune musculară severă. Aceasta este consecința alterării excitabilității electrice a membranelor fibrelor nervoase și ale fibrelor musculare (a se vedea Capitolul 5), ce împiedică transmiterea potențialelor de acțiune normale.

Pe de altă parte, în cazul unui deficit de aldosteron, concentrația ionilor de potasiu din lichidul extracelular poate crește foarte mult peste valorile normale. Atunci când nivelurile potasiului depășesc cu 60-100% valorile normale, devin manifeste semnele toxicității cardiace severe, printre care reducerea contractilității și apariția aritmiilor, iar creșterea progresivă a concentrațiilor potasiului conduce inevitabil la insuficiență cardiacă.

Excesul de aldosteron crește secreția tubulară a ionilor de hidrogen și determină alcaloză. Pe lângă efectul de stimulare a secreției potasiului concomitent cu reabsorbția sodiului în celulele principale ale tubilor colectori renali, aldosteronul determină și secreția ionilor de hidrogen, la schimb cu cei de potasiu, în *celulele intercalate* ale tubilor colectori din corticala renală, după cum a fost precizat în Capitolele 28 și 31. Aceasta conduce la scăderea concentrației ionilor de hidrogen în lichidul extracelular, cu apariția alcalozei metabolice.

ALDOSTERONUL STIMULEAZĂ TRANSPORTUL SODIULUI ȘI POTASIULUI ÎN GLANDELE SUDORIPARE, ÎN GLANDELE SALIVARE ȘI ÎN CELULELE EPITELIALE INTESTINALE

Aldosteronul are aproape aceleași efecte la nivelul glandelor sudoripare și salivare ca și cele exercitate asupra tubilor renali. Ambele tipuri de glande au o secreție primară care conține cantități importante de clorură de sodiu, însă cea mai mare parte a clorurii de sodiu va fi reabsorbită în timpul pasajului prin ductele excretorii, în paralel cu secreția ionilor de potasiu și bicarbonat. Aldosteronul crește marcat reabsorbția clorurii de sodiu și secreția potasiului în aceste ducte. Efectul exercitat asupra glandelor sudoripare este important pentru conservarea sării în organism atunci când temperatura din mediu este foarte crescută, iar efectul asupra glandelor salivare induce conservarea sării atunci când se pierd cantități excesive de salivă.

Aldosteronul determină și creșterea semnificativă a absorbției intestinale a sodiului, în special la nivelul colonului, prevenind pierderea sodiului prin materiile fecale. Pe de altă parte, în lipsa aldosteronului, absorbția sodiului este mult diminuată, ceea ce conduce la incapacitatea de absorbție a clorului și a altor ioni, precum și a apei. Clorura de sodiu neabsorbită împreună cu apa vor induce diaree, cu pierderi suplimentare de sare din organism.

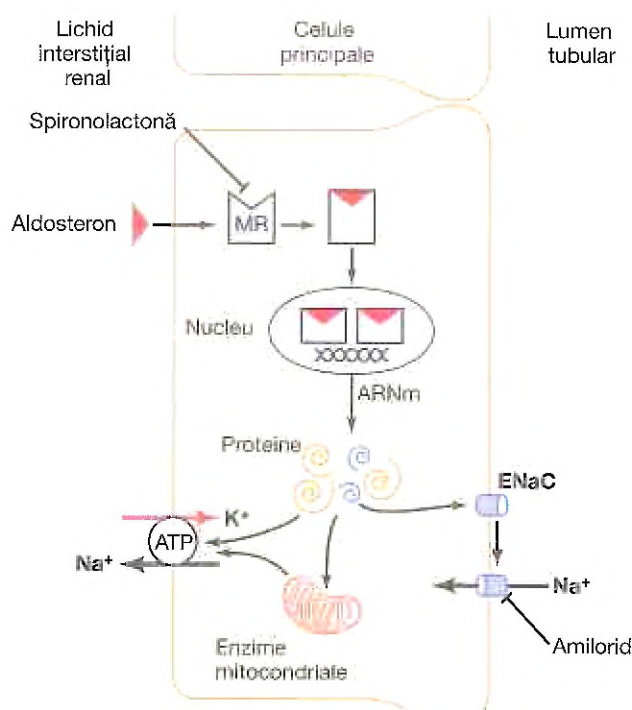


Figura 78-4. Căile de semnalizare într-o celulă epitelială sensibilă la aldosteron. Activarea receptorului pentru mineralocorticoizi (MR) de către aldosteron poate fi antagonizată de spironolactonă. Amiloridul este un medicament care poate fi utilizat pentru a bloca proteinele care formează canalele de sodiu (ENaC, epithelial sodium channel).

MECANISMUL CELULAR AL ACȚIUNII ALDOSTERONULUI

Cu toate că efectele globale ale mineralocorticoizilor sunt cunoscute de mulți ani, mecanismele moleculare ale acțiunii aldosteronului asupra celulelor tubulare ce determină amplificarea transportului sodiului nu au fost complet elucidate. Totuși, secvența de evenimente intracelulare care conduc la creșterea reabsorbției sodiului pare a fi următoarea.

În prima etapă, datorită liposolubilității sale, aldosteronul traversează liber membrana celulară ajungând în interiorul celulelor epiteliale tubulare.

În a doua etapă, care se desfășoară în citoplasma celulelor tubulare, aldosteronul se leagă de un *receptor pentru mineralocorticoizi* (MR) (**Figura 78-4**), care este o proteină citoplasmatică, cu specificitate înaltă, a cărei configurație stereomoleculară permite legarea numai a aldosteronului sau a unor compuși asemănători acestuia. Deși receptorii MR ai celulelor epiteliale ale tubilor renali au o afinitate crescută și pentru cortizol, enzima 11β-HSD2 transformă de obicei cea mai mare parte a cortizolului în cortizon, care nu se leagă cu ușurință de receptorii MR, după cum a fost precizat anterior.

În a treia etapă, complexul aldosteron-receptor sau o componentă a acestui complex difuzează în nucleu, unde poate suferi modificări suplimentare și în final determină ca una sau mai multe regiuni specifice ale ADN-ului să formeze unul sau mai multe tipuri de ARN mesager (ARNm) implicat în procesul de transport al sodiului și potasiului.

În a patra etapă, ARNm difuzează înapoi în citoplasmă, unde, împreună cu ribozomii, induce sinteza de proteine. Proteinele formate sunt un amestec de (1) una sau mai multe enzime și (2) proteine de transport membranar, care, acționând concertat, sunt necesare pentru transportul sodiului, potasiului și hidrogenului prin membrana celulară (a se vedea **Figura 78-4**). Una dintre enzimele sintetizate în cantități mari este *adenozin trifosfataza sodiu-potasiu*, care joacă rolul principal în cadrul pompei de sodiu-potasiu situată la nivelul *membranelor bazo-laterale* ale celulelor renale tubulare. Alte proteine, probabil la fel de importante, sunt *proteinele care formează canalele de sodiu*, inserate în *membrana luminală* a acelorași celule tubulare, care permit pătrunderea rapidă a ionilor de sodiu din lumenul tubular în interiorul celulei; ulterior, sodiul va fi transportat în afara celulei de pompa sodiu-potasiu localizată în membrana bazo-laterală a celulei.

Astfel, aldosteronul nu are un rol major imediat asupra transportului sodiului; în schimb, acțiunea este exercitată după parcurgerea cascadei de evenimente care conduce la formarea substanțelor intracelulare specifice necesare pentru transportul sodiului. Sunt necesare aproximativ 30 de minute până la apariția în celule a ARN și aproximativ 45 de minute până când rata de transport a sodiului începe să crească; efectul maxim va fi atins numai după câteva ore.

POSIBILE ACȚIUNI NONGENOMICE ALE ALDOSTERONULUI ȘI ALE ALTOR HORMONI STEROIDIENI

Unele studii au sugerat că mulți steroizi, inclusiv aldosteronul, nu au numai efecte *genomice* cu instalare lentă (cu o perioadă de latență de 45-60 minute și care necesită transcripție genică și sinteza de proteine noi), ci și efecte *nongenomice* cu instalare mai rapidă (în câteva secunde sau minute).

Se consideră că aceste acțiuni nongenomice sunt mediate de legarea steroizilor de receptori membranari cuplați cu sisteme de mesageri secunzi similare celor implicate în transducția semnalului hormonilor peptidici. De exemplu, a fost demonstrat că aldosteronul amplifică formarea de adenozin monofosfat ciclic (AMPc) în celulele musculare netede vasculare și în celulele epiteliale ale tubilor colectori renali în mai puțin de 2 minute, interval de timp mult prea scurt pentru transcripția genică și sinteza de proteine noi. În alte tipuri de celule s-a demonstrat că aldosteronul stimulează rapid sistemul de mesageri secunzi al fosfatidil-inozitolului. Totuși, structura exactă a receptorilor responsabili de efectele rapide ale aldosteronului nu a fost determinată, și nici semnificația fiziologică a acestor acțiuni nongenomice ale steroizilor nu este bine înțeleasă.

REGLAREA SECREȚIEI DE ALDOSTERON

Reglarea secreției de aldosteron este atât de strâns corelată cu reglarea concentrațiilor electroliților din lichidul extracelular, a volumului lichidului extracelular, a volumului sangvin, a tensiunii arteriale, precum și a multor alte componente ale

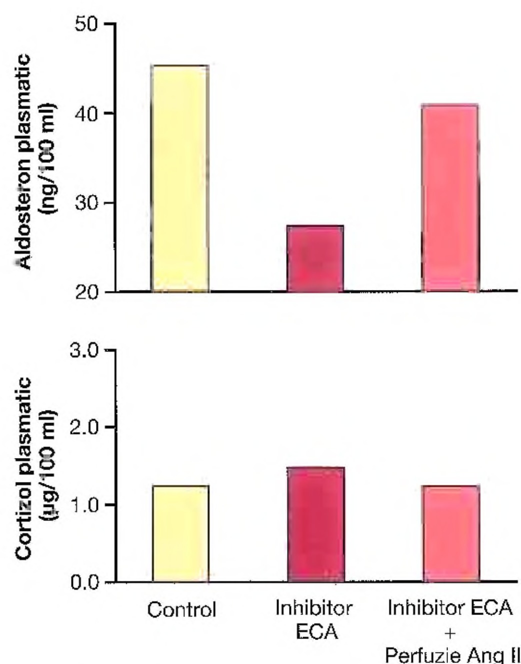


Figura 78-5. Efectele administrării la câini cu depleție sodică a unui inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (*IECA*) timp de 7 zile, pentru a bloca sinteza angiotensinei II (*Ang II*) și ale perfuziei cu Ang II pentru a restabili nivelurile plasmatice ale Ang II după tratamentul cu IECA. Se observă că blocarea sintezei Ang II a determinat scăderea concentrației plasmatice a aldosteronului, având un efect minim asupra celei de cortizol, ceea ce demonstrează rolul important al Ang II în stimularea secreției de aldosteron, în stările de depleție sodică. (*Date din Hall JE, Guyton AC, Smith MJ Jr, et al: Chronic blockade of angiotensin II formation during sodium deprivation. Am J Physiol 237:F424, 1979.*)

funcției renale, încât este dificil de discutat mecanismul de reglare a secreției de aldosteron independent de toți acești factori. Subiectul este prezentat pe larg în Capitolele 29 și 30. Totuși, trebuie reamintite câteva dintre cele mai importante aspecte ale procesului de reglare a secreției de aldosteron.

Reglarea secreției de aldosteron a celulelor din zona glomerulară este aproape în totalitate independentă de reglarea secreției de cortizol și androgeni din zonele fasciculată și reticulară.

Se cunosc patru factori care joacă roluri esențiale în reglarea secreției de aldosteron:

1. Creșterea concentrației ionilor de potasiu în lichidul extracelular *stimulează* intens secreția de aldosteron.
2. Creșterea concentrației angiotensinei II în lichidul extracelular determină, de asemenea, *creșterea* importantă a secreției de aldosteron.
3. Creșterea concentrației ionilor de sodiu în lichidul extracelular induce o *scădere minoră* a secreției de aldosteron.
4. ACTH-ul secretat de hipofiza anterioară este necesar pentru secreția aldosteronului, dar are un efect minor în reglarea ratei de secreție în majoritatea situațiilor fiziologice.

Dintre acești factori, *concentrația ionilor de potasiu* și *sistemul renină-angiotensină* sunt de departe cei mai puternici reglatori ai secreției de aldosteron. O creștere procentuală mică a concentrației de potasiu poate determina creșterea de câteva ori a secreției de aldosteron. În mod similar, activarea sistemului renină-angiotensină, de obicei ca răspuns la scăderea debitului sangvin renal sau la pierderea de sodiu, poate induce o creștere de câteva ori a secreției de aldosteron. La rândul său, aldosteronul acționează la nivel renal (1) pentru a facilita excreția ionilor de potasiu în exces și (2) pentru a crește volumul sangvin și tensiunea arterială, astfel încât activitatea sistemului renină-angiotensină să revină la normal. Aceste mecanisme de control prin feedback sunt esențiale pentru menținerea proceselor vitale, fiind descrise pe larg în Capitolele 28 și 30.

În **Figura 78-5** sunt prezentate efectele blocării sintezei de angiotensină II cu un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei asupra concentrațiilor plasmatice ale aldosteronului. Inhibitorul enzimei de conversie a fost administrat după câteva săptămâni de dietă hiposodată ce a condus la creșterea concentrației plasmatice a aldosteronului. Se observă că blocarea formării de angiotensină II este urmată de o scădere marcată a concentrației plasmatice a aldosteronului, fără o modificare semnificativă a concentrației de cortizol, fapt ce indică rolul important al angiotensinei II în stimularea secreției de aldosteron atunci când aportul de sodiu și volumul lichidului extracelular sunt reduse.

Pe de altă parte, efectele concentrației ionilor de sodiu ca atare și ale ACTH în reglarea secreției de aldosteron sunt de obicei minore. Totuși, o scădere cu 10-20% a concentrației ionilor de sodiu în lichidul extracelular, care apare rar, ar putea probabil să determine creșterea secreției de aldosteron cu aproximativ 50%. În ceea ce privește ACTH-ul, chiar dacă acesta este secretat în cantitate mică de hipofiza anterioară, această cantitate este de obicei suficientă pentru a permite glandelor suprarenale să secrete cantitatea necesară de aldosteron, dar absența totală a ACTH-ului poate reduce semnificativ secreția de aldosteron. Așadar, ACTH-ul pare să joace un rol „permisiv" în reglarea secreției de aldosteron.

EFECTELE GLUCOCORTICOIZILOR

Chiar dacă mineralocorticoizii pot salva viața unui animal cu suprarenalectomie experimentală, starea acestuia este mult diferită de a unuia normal. Astfel, sistemele sale metabolice cu rol în utilizarea proteinelor, glucidelor și lipidelor sunt în continuare sever perturbate. Mai mult, animalul nu poate face față diferitelor tipuri de stres fizic sau chiar psihic, iar afecțiuni minore, precum infecțiile de tract respirator, pot conduce la deces. Prin urmare, glucocorticoizii au funcții la fel de importante ca și mineralocorticoizii în supraviețuirea pe termen lung. Aceste funcții vor fi explicate în următoarele secțiuni.

Cel puțin 95% din activitatea glucocorticoidă a hormonilor corticosuprarenalieni se datorează secreției de *cortizol*, cunoscut și sub denumirea de *hidrocortizon*. Pe lângă acesta, un procent minim dar important din activitatea glucocorticoidă este asigurat de *corticosteron*.

EFECTELE CORTIZOLULUI ASUPRA METABOLISMULUI GLUCIDIC

Stimularea gluconeogenezei. Cel mai cunoscut efect metabolic al cortizolului și al altor glucocorticoizi este capacitatea de a stimula gluconeogeneza hepatică (i.e., formarea de glucide pornind de la proteine și alte substanțe), glucocorticoizii crescând uneori rata gluconeogenezei de 6 până la 10 ori. Aceasta modificare este în principal rezultatul acțiunilor directe ale cortizolului la nivelul ficatului, precum și al efectului de antagonizare a acțiunilor insulinei.

1. *La nivelul celulelor hepatice, cortizolul stimulează enzimele necesare conversiei aminoacizilor în glucoză.* Aceasta este urmarea efectului glucocorticoizilor de activare a transcripției ADN-ului în nucleii celulelor hepatice, într-un mod similar acțiunii aldosteronului la nivelul celulelor tubulare renale, cu formarea de ARNm care la rândul său va determina sinteza lanțului enzimatic necesar procesului de gluconeogeneză.
2. *Cortizolul determină mobilizarea aminoacizilor din țesuturile extrahepatice, în special din mușchi.* În consecință, în plasmă va fi disponibilă o cantitate mai mare de aminoacizi pentru procesul de gluconeogeneză de la nivelul ficatului; astfel, este stimulată formarea glucozei.
3. *Cortizolul antagonizează efectele insulinei de inhibare a gluconeogenezei hepatice.* După cum se precizează în Capitolul 79, insulina stimulează sinteza de glicogen la nivel hepatic și inhibă enzimele implicate în sinteza hepatică de glucoză. Efectul net al cortizolului este de creștere a producției hepatice de glucoză.

Creșterea importantă a depozitelor de glicogen din celulele hepatice care însoțește accelerarea gluconeogenezei permite altor hormoni glicolitici, precum epinefrina și glucagonul, să mobilizeze glucoza atunci când acest lucru este necesar, cum ar fi intervalul dintre mese.

Reducerea utilizării glucozei de către celule. Cortizolul determină și o scădere moderată a utilizării glucozei în majoritatea celulelor organismului. Deși substratul acestui fenomen nu este cunoscut, un efect important al cortizolului este acela de inhibare a procesului de translocare pe membrana celulară a transportorilor de glucoză *GLUT 4*, în special la nivelul celulelor musculare scheletice, conducând astfel la *insulinorezistență.* Glucocorticoizii pot de asemenea să inhibe exprimarea și fosforilarea altor sisteme de semnalizare care influențează, direct sau indirect, utilizarea glucozei prin afectarea metabolismul proteic și lipidic. De exemplu, s-a demonstrat că glucocorticoizii inhibă expresia substratului receptorului insulinic 1 și a fosfatidil-inozitol 3 kinazei, ambele fiind implicate în medierea acțiunilor insulinei, precum și reacția de oxidare a nicotinamid-adenin-dinucleotidului (NADH) cu formare de NAD^+. Deoarece pentru desfășurarea procesului de glicoliză este necesară oxidarea NADH, acest efect ar putea contribui la reducerea utilizării glucozei de către celule.

Nivelurile crescute ale glicemiei și „diabetul suprarenalian". Atât amplificarea ratei gluconeogenezei cât și reducerea moderată a ratei de utilizare a glucozei de către celule conduc la creșterea nivelurilor glicemiei. La rândul său, această modificare a nivelului plasmatic al glucozei stimulează secreția de insulină. Cu toate acestea, concentrațiile plasmatice crescute ale insulinei nu vor avea aceeași eficiență în menținerea unei glicemii adecvate pe care ar fi avut-o în condiții normale. Din motive care au fost prezentate anterior, nivelurile crescute de glucocorticoizi determină scăderea sensibilității multor țesuturi, în special a mușchiului scheletic și a țesutului adipos, la efectele insulinei de stimulare a captării și utilizării glucozei. Pe lângă potențialele efecte directe ale cortizolului asupra expresiei transportorilor de glucoză și a enzimelor implicate în reglarea glicemiei, nivelurile crescute de acizi grași, produse prin efectul glucocorticoizilor de mobilizare a lipidelor din depozitele adipoase, pot perturba acțiunile insulinei la nivelul țesuturilor. Astfel, secreția excesivă de glucocorticoizi poate induce tulburări ale metabolismului glucidic asemănătoare celor întâlnite la pacienții cu niveluri crescute ale hormonului de creștere.

Creșterea concentrațiilor plasmatice ale glucozei este uneori atât de mare (cu 50% sau mai mult față de valoarea normală) încât afecțiunea este numită *diabet suprarenalian.* Administrarea insulinei determină o scădere moderată a valorilor glicemiilor în diabetul suprarenalian – nici pe de parte în aceeași măsură precum în diabetul pancreatic – deoarece țesuturile sunt rezistente la efectele insulinei.

EFECTELE CORTIZOLULUI ASUPRA METABOLISMULUI PROTEIC

Reducerea rezervelor celulare de proteine. Unul dintre principalele efecte metabolice ale cortizolului este reducerea depozitelor de proteine în aproape toate celulele organismului, cu excepția celulelor hepatice. Această scădere este produsă atât prin reducerea sintezei de proteine cât și prin intensificarea catabolismului proteinelor deja prezente în celule. Ambele mecanisme ar putea fi parțial urmarea reducerii transportului aminoacizilor în țesuturile extrahepatice, după cum va fi discutat ulterior, însă aceasta nu este probabil cauza determinantă deoarece cortizolul inhibă și formarea de ARN și sinteza consecutivă de proteine în multe țesuturi extrahepatice, în special în mușchi și țesutul limfatic.

În prezența unor cantități excesive de cortizol, slăbiciunea musculară este atât de accentuată încât persoana respectivă nu se mai poate ridica din poziția ghemuit. De asemenea, funcțiile imunologice ale țesutului limfatic se pot reduce până la un mic procent din normal.

Cortizolul crește nivelul hepatic și plasmatic al proteinelor. În paralel cu efectul de reducere a proteinelor în celelalte țesuturi ale organismului, glucocorticoizii determină creșterea nivelului proteinelor hepatice. Mai mult, proteinele plasmatice (sintetizate în ficat și eliberate apoi în sânge) au de asemenea concentrații crescute. Aceste

modificări reprezintă excepții de la depleția proteică întâlnită în restul țesuturilor din organism. Se consideră că diferența provine din posibilul efect al cortizolului de amplificare a transportului aminoacizilor în celulele hepatice (dar nu și în majoritatea celorlalte celule) și de stimulare a enzimelor hepatice necesare pentru sinteza de proteine.

Creșterea concentrației aminoacizilor plasmatici, diminuarea transportului aminoacizilor în celulele extrahepatice și amplificarea transportului în celulele hepatice. Studiile efectuate pe țesuturi izolate au demonstrat efectele cortizolului de inhibare a transportului aminoacizilor în celulele musculare și probabil în alte celule extrahepatice.

Diminuarea transportului aminoacizilor în celulele extrahepatice determină scăderea concentrațiilor intracelulare de aminoacizi cu reducerea consecutivă a sintezei proteice. Pe de altă parte, catabolismul proteinelor celulare continuă să elibereze aminoacizi care difuzează în afara celulei, determinând creșterea concentrației plasmatice de aminoacizi. Așadar, *cortizolul mobilizează aminoacizii din țesuturile nonhepatice* și astfel reduce rezervele tisulare de proteine.

Acțiunea cortizolului de creștere a concentrației plasmatice de aminoacizi și de accelerare a transportului aminoacizilor în celulele hepatice ar putea explica de asemenea creșterea utilizării aminoacizilor la nivel hepatic cu producerea unor efecte precum (1) creșterea vitezei de dezaminare hepatică a aminoacizilor, (2) amplificarea sintezei hepatice de proteine, (3) creșterea sintezei de proteine plasmatice în ficat și (4) accelerarea conversiei aminoacizilor în glucoză – adică, stimularea gluconeogenezei. Astfel, este posibil ca multe dintre efectele cortizolului asupra sistemelor metabolice ale organismului să fie în principal urmarea capacității acestuia de a mobiliza aminoacizii din țesuturile periferice și de a stimula, în același timp, sinteza de enzime hepatice necesare pentru exercitarea efectelor la acest nivel.

EFECTELE CORTIZOLULUI ASUPRA METABOLISMULUI LIPIDIC

Mobilizarea acizilor grași. Cortizolul facilitează mobilizarea acizilor grași din țesutul adipos într-o manieră aproape similară celei de mobilizare a aminoacizilor din mușchi. Consecința va fi o creștere a concentrațiilor acizilor grași liberi din plasmă și implicit amplificarea utilizării acestora în scop energetic. Cortizolul pare a avea și un efect direct de intensificare a oxidării acizilor grași în celule.

Mecanismul prin care cortizolul facilitează mobilizarea acizilor grași nu este complet elucidat. Cu toate acestea, efectul este probabil în parte consecința reducerii transportului glucozei în celulele adipoase. Trebuie reamintit că α-glicerofosfatul, care provine din glucoză, este necesar atât pentru depozitarea cât și pentru menținerea trigliceridelor în aceste celule. În lipsa acestuia, celulele adipoase încep să elibereze acizi grași.

Accelerarea mobilizării lipidelor indusă de cortizol, asociată cu amplificarea oxidării intracelulare a acizilor grași, induce o modificare în sistemele metabolice celulare care

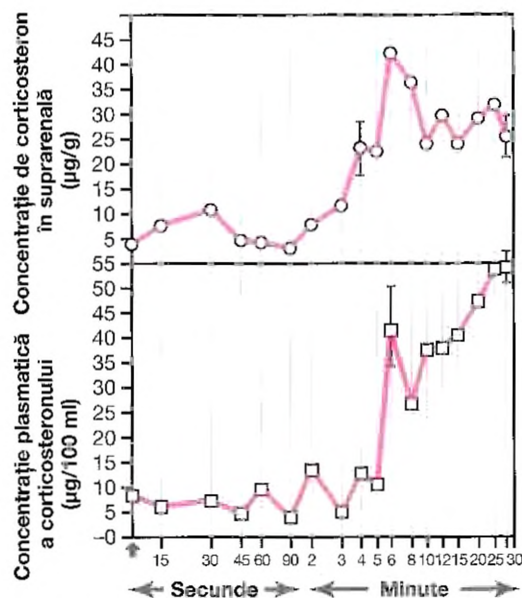


Figura 78-6. Reacția rapidă a corticalei suprarenaliene în cazul unui șobolan după stresul indus de fractura tibiei și a peroneului la momentul zero. (La șobolani, în locul cortizolului este secretat corticosteron.)

constă în trecerea de la utilizarea glucozei pentru furnizarea de energie la utilizarea acizilor grași în perioadele de inaniție sau stres. Acest mecanism cortizolic necesită însă câteva ore până la instalarea completă și nu este la fel de rapid sau de puternic precum modificările similare induse de reducerea insulinei, după cum se va discuta în Capitolul 79. Totuși, stimularea utilizării acizilor grași în metabolismul energetic este un factor important în conservarea pe termen lung a rezervelor de glucoză și glicogen ale organismului.

Excesul de cortizol determină obezitate. În pofida efectului cortizolului de mobilizare moderată a acizilor grași din țesutul adipos, mulți pacienți cu hipercorticism dezvoltă un anume tip de obezitate, caracterizat prin depunerea excesului de grăsime la nivelul toracelui și în regiunea cervicală, ceea ce conferă un aspect de „ceafă de bizon" și un facies „în lună plină". Deși cauza nu este cunoscută, a fost sugerat faptul că acest tip de obezitate este consecința stimulării excesive a aportului alimentar, ce face ca în anumite țesuturi sinteza de lipide să se desfășoare mai rapid decât mobilizarea și oxidarea acestora.

CORTIZOLUL JOACĂ UN ROL IMPORTANT ÎN REZISTENȚA LA STRES ȘI ÎN INFLAMAȚIE

Aproape orice tip de stres, fie unul fizic fie unul psihic, determină o creștere imediată și marcată a secreției de ACTH din hipofiza anterioară, urmată la câteva minute de o creștere importantă a secreției corticosuprarenaliene de cortizol. Acest efect este demonstrat de experimentul prezentat în

Figura 78-6, în care se poate observa o creștere de șase ori a sintezei și secreției de corticosteroizi la un șobolan, după 4-20 de minute de la fracturarea a două oase ale membrului inferior.

Creșterea secreției de cortizol este determinată de diverse tipuri de stres:

1. Traumatisme
2. Infecții
3. Căldura sau frigul intens
4. Injectarea de norepinefrină sau alte medicamente simpatomimetice
5. Intervenții chirurgicale
6. Injectarea subcutanată a unor substanțe necrozante
7. Imobilizarea animalului
8. Afecțiuni debilitante

Deși secreția de cortizol crește adesea marcat când animalul este expus la situații stresante, nu este clar motivul pentru care acest fapt are un efect benefic. O posibilă explicație este aceea că glucocorticoizii determină mobilizarea rapidă a aminoacizilor și a lipidelor din depozitele celulare, astfel încât aceste substraturi sunt imediat disponibile atât pentru producerea de energie cât și pentru sinteza altor compuși, inclusiv glucoza, necesari diferitelor țesuturi ale organismului. Într-adevăr, s-a demonstrat în mai multe rânduri faptul că țesuturile lezate, private temporar de proteine, pot utiliza aminoacizii disponibili pentru sinteza de noi proteine esențiale pentru viabilitatea celulelor. De asemenea, aminoacizii sunt probabil utilizați pentru sinteza altor substanțe intracelulare esențiale, precum purinele, pirimidinele și creatin fosfatul, care sunt necesare pentru menținerea viabilității și a capacității de reproducere a celulelor.

Dar toate acestea nu sunt decât supoziții susținute numai de faptul că, în general, cortizolul nu mobilizează proteinele funcționale de bază ale celulei, precum proteinele contractile ale mușchilor și proteinele neuronilor, decât în momentul în care aproape toate celelalte proteine au fost eliberate. Acest efect preferențial al cortizolului de mobilizare a proteinelor labile poate furniza necesarul de aminoacizi pentru celulele deficitare, permițând sinteza unor substanțe esențiale pentru viață.

Efectele antiinflamatoare ale nivelurilor crescute de cortizol

Lezarea țesuturilor prin traumatisme, infecții bacteriene sau pe altă cale conduce aproape întotdeauna la apariția unui grad de inflamație. În unele afecțiuni, precum poliartrita reumatoidă, procesul inflamator produce mai multe distrugeri decât traumatismul sau boala propriu-zisă. Administrarea unor doze mari de cortizol suprimă de obicei acest proces inflamator și poate chiar inversa multe dintre efectele sale, odată ce acesta a fost declanșat. Înainte de a explica modul în care cortizolul acționează pentru a bloca inflamația, trebuie amintite pe scurt principalele etape ale procesului inflamator, prezentate în detaliu în Capitolul 34.

Există cinci stadii principale ale inflamației: (1) eliberarea din celulele țesuturilor lezate a unor substanțe precum histamină, bradikinină, enzime proteolitice, prostaglandine și leucotriene, care activează procesul inflamator; (2) accelerarea fluxului sangvin la nivelul zonei inflamate determinată de unele dintre substanțele eliberate din țesutul afectat, efect care poartă numele de *eritem*; (3) extravazarea unor cantități mari de plasmă aproape pură din capilare în aria afectată ca urmare a creșterii permeabilității capilare, urmată de coagularea lichidului tisular, cu formarea de *edeme care nu lasă godeu*; (4) infiltrarea ariei de către leucocite; și (5) după câteva zile sau săptămâni, formarea unui țesut fibros care facilitează procesul de vindecare.

Cantitățile mari de cortizol secretate sau injectate în organismul unei persoane au două *efecte antiinflamatoare* principale: (1) pot bloca procesul inflamator în etapele inițiale, chiar înainte de activarea cascadei inflamatorii, sau (2) dacă procesul inflamator a fost inițiat, cortizolul induce o rezoluție rapidă a acestuia și accelerează vindecarea. Aceste efecte vor fi explicate în următoarele secțiuni.

Cortizolul împiedică dezvoltarea procesului inflamator prin stabilizarea lizozomilor dar și prin alte mecanisme. Acțiunile cortizolului pentru prevenirea inflamației sunt următoarele:

1. *Cortizolul stabilizează membranele lizozomale.* Acesta este unul dintre cele mai importante efecte antiinflamatoare deoarece împiedică ruperea facilă a membranelor lizozomilor intracelulari. Prin urmare, majoritatea enzimelor proteolitice eliberate de celulele lezate în cadrul procesului inflamator, enzime care sunt depozitate în principal în lizozomi, vor fi prezente în cantități mult mai reduse.
2. *Cortizolul reduce permeabilitatea capilarelor,* probabil ca un efect secundar al reducerii eliberării de enzime proteolitice. Astfel este împiedicată extravazarea plasmei în țesuturi.
3. *Cortizolul reduce migrarea leucocitelor către aria inflamată, dar și fagocitoza celulelor lezate.* Aceste efecte sunt probabil consecința acțiunilor cortizolului de inhibare a sintezei de prostaglandine și leucotriene, substanțe care în mod normal cresc vasodilatația, permeabilitatea capilară și mobilitatea leucocitelor.
4. *Cortizolul induce supresia sistemului imunitar, determinând reducerea marcată a formării de leucocite.* Sunt inhibate în special limfocitele T. Consecința reducerii numărului de limfocite T și a cantității de anticorpi din zona inflamată este o atenuare a reacției tisulare, care ar declanșa în mod normal procesul inflamator.
5. *Cortizolul atenuează reacția febrilă în principal prin efectul de reducere a eliberării interleukinei 1 din leucocite,* aceasta fiind unul dintre cei mai puternici stimulatori ai centrului hipotalamic de termoreglare. La rândul său, reducerea temperaturii corporale va determina o diminuare a vasodilatației.

Astfel, cortizolul are un efect aproape global de reducere a tuturor componentelor procesului inflamator. Nu este însă clar în ce măsură aceasta este rezultatul efectului cortizolului

de stabilizare a membranelor lizozomale și celulare, în raport cu efectul de inhibare a sintezei prostaglandinelor și leucotrienelor din acid arahidonic în celulele afectate, sau cu alte efecte ale cortizolului.

Cortizolul induce rezoluția procesului inflamator. Chiar și după dezvoltarea procesului inflamator, administrarea de cortizol poate să reducă evoluția acestuia într-un interval de câteva ore până la câteva zile. Efectul imediat este de blocare a majorității factorilor care produc inflamație. De asemenea, accelerează procesul de vindecare. Aceasta se datorează probabil acelorași factori, încă nedefiniți, care permit organismului să reziste și în multe alte condiții de stres fizic, în care sunt secretate cantități mari de cortizol. Este posibil ca acest efect să fie determinat de (1) mobilizarea aminoacizilor și utilizarea acestora pentru refacerea țesuturilor lezate; (2) amplificarea gluconeogenezei care furnizează glucoză sistemelor metabolice afectate; (3) creșterea cantității de acizi grași disponibili pentru producerea de energie la nivel celular; sau (4) efectul cortizolului de inactivare și înlăturare a produșilor inflamatori.

Indiferent de mecanismele exacte prin care apar efectele antiinflamatoare, cortizolul joacă un rol major în controlul anumitor tipuri de afecțiuni, precum poliartrita reumatoidă, reumatismul articular acut și glomerulonefrita acută. Toate aceste afecțiuni se caracterizează prin inflamație locală severă, iar efectele nocive asupra organismului sunt determinate în principal de procesul inflamator și nu de alte aspecte ale bolii.

Administrarea de cortizol sau alți glucocorticoizi la pacienții cu astfel de afecțiuni determină aproape invariabil reducerea inflamației într-un interval de 24 de ore. Deși cortizolul nu corectează patologia afecțiunii de bază, ci doar previne efectele nocive ale răspunsului inflamator, această intervenție poate salva adesea viața pacientului.

Alte efecte ale cortizolului

Cortizolul suprimă răspunsul inflamator din reacțiile alergice. Reacția alergică de bază dintre antigen și anticorp nu este influențată de cortizol, iar unele dintre efectele secundare ale reacției alergice pot să apară chiar și în prezența glucocorticoizilor. Totuși, deoarece răspunsul inflamator este responsabil pentru multe dintre consecințele severe și uneori letale ale reacțiilor alergice, administrarea de cortizol poate salva viața pacientului prin efectele acestuia de reducere a procesului inflamator și a eliberării produșilor inflamatori. De exemplu, administrarea de cortizol reprezintă o terapie eficientă de prevenire a instalării șocului și decesului în anafilaxie, afecțiune care ar putea avea evoluție fatală, după cum a fost explicat în Capitolul 35.

Efectul asupra elementelor figurate sangvine și asupra imunității din bolile infecțioase. Cortizolul reduce numărul de eozinofile și limfocite din sânge; acest efect debutează la câteva minute după administrarea injectabilă a cortizolului și devine evident după câteva ore. Astfel, evidențierea unei limfocitopenii sau eozinopenii este un criteriu de diagnostic important pentru confirmarea unei sinteze exagerate de cortizol în glandele suprarenale.

De asemenea, administrarea unor doze mari de cortizol determină atrofia importantă a tuturor țesuturilor limfoide din organism, ceea ce va conduce la reducerea eliberării de limfocite T și de anticorpi din aceste țesuturi. În consecință, nivelul imunității pentru majoritatea agresorilor străini este scăzut. Acest lucru poate determina uneori apariția unor infecții fulminante și decesul în urma unor afecțiuni care în mod normal nu au o evoluție fatală, precum tuberculoza fulminantă la un pacient a cărui boală a fost oprită anterior în evoluție. Totuși, această capacitate a cortizolului și a altor glucocorticoizi de a suprima imunitatea le conferă o utilitate deosebită ca agenți terapeutici în prevenirea rejetului imunologic în transplantul de cord, rinichi și alte țesuturi.

Cortizolul amplifică producția de eritrocite prin mecanisme incomplet elucidate. Secreția excesivă de cortizol din glandele suprarenale induce adesea policitemie, iar absența completă a secreției de cortizol conduce frecvent la anemie.

Mecanismele celulare ale acțiunii cortizolului

Cortizolul, ca și alți hormoni steroidieni, își exercită efectele interacționând inițial cu receptori intracelulari din celulele țintă. Deoarece este liposolubil, cortizolul poate străbate cu ușurință membrana celulară. În interiorul celulei, cortizolul se leagă de o proteină receptor din citoplasmă, iar complexul hormon-receptor va interacționa ulterior cu secvențe de ADN reglatoare specifice, numite *elemente de răspuns la glucocorticoizi*, rezultatul fiind inducerea sau inhibarea transcripției genice. Alte proteine celulare, numite *factori de transcripție*, sunt de asemenea necesare unei interacțiuni adecvate a complexului hormon-receptor cu elementele de răspuns la glucocorticoizi.

Glucocorticoizii accelerează sau reduc transcripția multor gene, afectând sinteza ARN-ului mesager al proteinelor care mediază numeroasele lor efecte fiziologice. Astfel, majoritatea efectelor metabolice ale cortizolului nu se instalează imediat, ci necesită 45-60 minute pentru sinteza proteinelor și până la câteva ore sau zile pentru ca acțiunea hormonului să fie maximă. Dovezi recente sugerează faptul că glucocorticoizii, în special în concentrații crescute, ar putea avea și *efecte nongenomice* mai rapide asupra transportului ionic prin membrana celulară care ar putea contribui la efectele lor terapeutice benefice.

REGLAREA SECREȚIEI DE CORTIZOL DE CĂTRE HORMONUL ADRENOCORTICOTROP SECRETAT DE HIPOFIZA ANTERIOARĂ

ACTH-ul stimulează secreția de cortizol. Spre deosebire de secreția de aldosteron a zonei glomerulare, care este reglată în principal de potasiu și angiotensina II ce acționează direct asupra celulelor corticosuprarenaliene, secreția de cortizol este reglată aproape în întregime de ACTH-ul secretat de hipofiza anterioară. Acest hormon, numit și

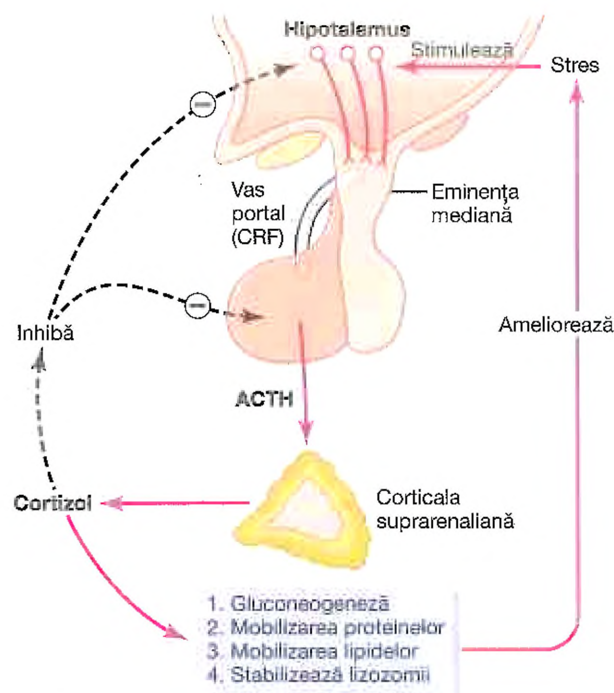


Figura 78-7. Mecanismul de reglare a secreției de glucocorticoizi. ACTH, hormonul adrenocorticotrop; CRF, factorul de eliberare a corticotropinei.

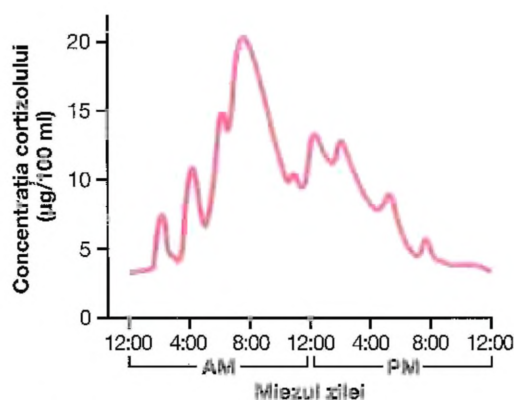


Figura 78-8. Evoluția tipică a concentrațiilor de cortizol în timpul zilei. Se observă oscilațiile secretorii precum și secreția maximă prezentă dimineața cu aproximativ o oră înainte de trezire.

corticotropină sau *adrenocorticotropină*, amplifică de asemenea producția de androgeni suprarenalieni.

Structura chimică a ACTH. ACTH a fost izolat în formă pură din hipofiza anterioară. Este un polipeptid de dimensiuni mari, având un lanț alcătuit din 39 de aminoacizi. Există și un polipeptid de dimensiuni mai mici, produs de digestie al ACTH-ului, cu un lanț alcătuit din 24 aminoacizi, care are aceleași efecte ca și molecula completă.

Secreția de ACTH este reglată de factorul de eliberare a corticotropinei din hipotalamus. În același mod în care și alți hormoni hipofizari sunt controlați de către hormoni hipotalamici de eliberare, și în cazul secreției de ACTH există un astfel de compus. Acesta se numește *factor de eliberare a corticotropinei* (CRF). El este secretat în plexul capilar primar al sistemului port hipofizar, la nivelul eminenței mediane a hipotalamusului, și este transportat ulterior către hipofiza anterioară unde stimulează secreția de ACTH. CRF este un peptid alcătuit din 41 de aminoacizi. Corpii celulari ai neuronilor care secretă CRF sunt localizați în principal în nucleul paraventricular al hipotalamusului. La rândul său, acest nucleu prezintă numeroase conexiuni nervoase cu sistemul limbic și cu trunchiul cerebral.

Hipofiza anterioară poate secreta numai cantități foarte mici de ACTH în absența CRF. Pe de altă parte, majoritatea afecțiunilor care determină o amplificare a ratelor secreției de ACTH acționează prin semnale inițiate în regiunile bazale ale creierului, inclusiv în hipotalamus, ce vor fi transmise ulterior hipofizei anterioare prin intermediul CRF.

ACTH-ul stimulează sinteza hormonilor steroidieni în celulele corticosuprarenalei prin creșterea nivelurilor de AMPc. Principalul efect al ACTH-ului la nivelul celulelor corticosuprarenalei este de a activa *adenilat ciclaza* din membrana celulară. Aceasta induce formarea de *AMPc* în citoplasma celulei, proces al cărui efect maxim este atins în aproximativ 3 minute. La rândul său, AMPc activează enzime intracelulare implicate în sinteza hormonilor corticosuprarenalieni, acesta reprezentând un alt exemplu de acțiune a sistemului de *mesageri secunzi* ai AMPc.

Cea mai importantă etapă din sinteza hormonilor corticosuprarenalieni controlată de ACTH este activarea enzimei *protein kinaza A*, care induce *conversia inițială a colesterolului în pregnenolon.* Aceasta este etapa „limitantă de viteză" din procesul de sinteză a tuturor hormonilor corticosuprarenalieni, fapt care explică de ce ACTH-ul este necesar pentru sinteza fiecăruia dintre acești hormoni. Stimularea pe termen lung a corticalei suprarenalei de către ACTH nu determină numai amplificarea activității secretorii, ci și hipertrofia și proliferarea celulelor corticosuprarenaliene, în special a celor din zona fasciculată și zona reticulară, unde are loc secreția de cortizol și androgeni.

Stresul fiziologic amplifică secreția de ACTH și hormoni corticosuprarenalieni. După cum a fost precizat anterior în acest capitol, aproape orice tip de stres fizic sau psihic poate conduce într-un interval de câteva minute la amplificarea marcată a secreției de ACTH și implicit a celei de cortizol, fiind înregistrate creșteri de până la 20 de ori ale secreției de cortizol. Acest efect a fost demonstrat de răspunsul secretor rapid și puternic al corticosuprarenalei care apare după un traumatism, reacție prezentată în **Figura 78-6.**

Stimulii dureroși produși de un stres fizic sau de leziuni tisulare sunt transmiși ascendent prin trunchiul cerebral și ajung în final la eminența mediană a hipotalamusului, după cum este ilustrat în **Figura 78-7.** La acest nivel este secretat CRF în sistemul port hipofizar. Într-un interval de câteva

minute, întregul mecanism de reglare va determina secreția unor cantități crescute de cortizol în sânge.

Stresul psihic poate determina o creștere la fel de rapidă a secreției de ACTH. Se consideră că acest efect este urmarea stimulării activității din sistemul limbic, în special în zona amigdalei și a hipocampului, ambele regiuni transmițând ulterior semnalele către regiunea postero-medială a hipotalamusului.

Efectul inhibitor al cortizolului asupra hipotalamusului și asupra hipofizei anterioare determină reducerea secreției de ACTH. Cortizolul exercită efecte directe de feedback negativ (1) asupra hipotalamusului, unde scade sinteza de CRF și (2) asupra hipofizei anterioare, unde reduce sinteza de ACTH. Ambele componente ale mecanismului de feedback contribuie la reglarea concentrației plasmatice a cortizolului. Cu alte cuvinte, atunci când concentrația de cortizol crește prea mult, reglarea prin mecanism de feedback va reduce automat nivelul ACTH-ului până la o valoare care să asigure controlul adecvat.

Rezumat al mecanismului de reglare a secreției de cortizol

Figura 78-7 prezintă sistemul global de reglare a secreției de cortizol. Rolul major în acest mecanism este deținut de stimularea hipotalamusului de către diferitele tipuri de stres. Stimulii stresanți activează întregul mecanism și determină eliberarea rapidă a cortizolului; la rândul său, cortizolul va declanșa o serie de efecte metabolice având ca obiectiv înlăturarea efectului distructiv al stării de stres.

Există, de asemenea, un mecanism de feedback direct al cortizolului exercitat atât asupra hipotalamusului cât și asupra hipofizei anterioare, care urmărește reducerea concentrațiilor plasmatice ale cortizolului atunci când organismul nu este expus la nicio suprasolicitare (stres). Totuși, stimulii stresanți au un efect dominant; aceștia pot anula oricând mecanismul de feedback direct al cortizolului, inducând fie exacerbări periodice ale secreției de cortizol, de mai multe ori pe parcursul unei zile (**Figura 78-8**), fie o secreție de cortizol prelungită în perioadele de stres cronic.

Ritmul circadian al secreției de glucocorticoizi. Ratele de secreție ale CRF, ACTH și ale cortizolului sunt crescute în primele ore ale dimineții și diminuate seara târziu, după cum se observă în **Figura 78-8**; nivelul plasmatic al cortizolului variază de la valori de aproximativ 20 μg/dl dimineața cu o oră înainte de trezire până la aproximativ 5 μg/dl la miezul nopții. Acest efect este rezultatul modificărilor cu un caracter ciclic la 24 de ore ale semnalelor hipotalamice care induc secreția de cortizol. Modificarea obiceiurilor legate de somn induce modificări corespunzătoare ale ciclului secretor. Prin urmare, determinarea nivelurilor serice ale cortizolului are semnificație numai dacă este raportată la perioada din zi în care au fost efectuate prelevările.

Sinteza și secreția de ACTH în asociere cu hormonul de stimulare a melanocitelor, lipotropina și endorfina

Concomitent cu secreția de ACTH, în hipofiza anterioară sunt secretați și alți hormoni cu structură chimică asemănătoare. Motivul este acela că gena transcrisă pentru formarea moleculei de ARN care induce sinteza de ACTH determină inițial formarea unei proteine cu dimensiuni mult mai mari, un preprohormon denumit *pro-opiomelanocortină* (POMC), care este precursorul ACTH-ului și al altor câteva peptide, printre care *hormonul de stimulare a melanocitelor* (MSH), *β-lipotropina*, *β-endorfina* și altele (**Figura 78-9**). În condiții normale, majoritatea acestor hormoni nu sunt secretați în cantități suficiente de către hipofiza anterioară încât să inducă un efect semnificativ asupra organismului, însă atunci când rata de secreție a ACTH-ului este crescută,

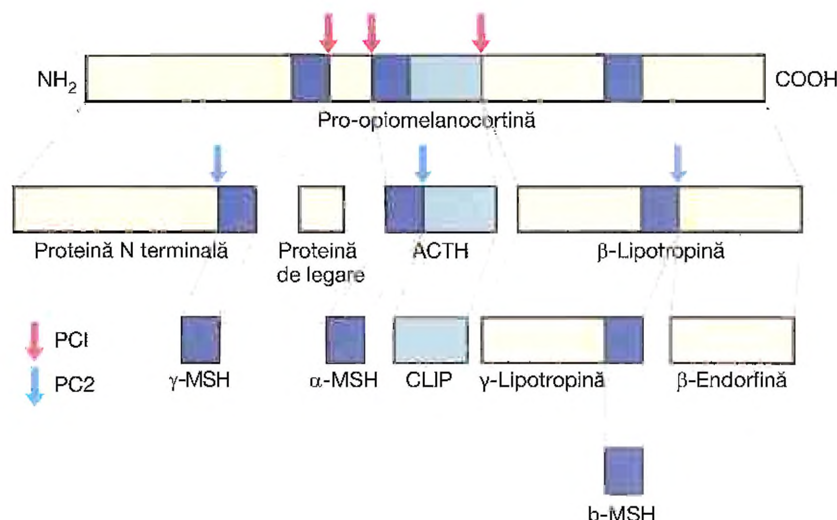


Figura 78-9. Procesarea pro-opiomelanocortinei (POMC) de către prohormon convertaza 1 (PC1, *săgeți roșii*) și PC2 (*săgeți albastre*). Expresia tisulară a acestor două enzime determină sinteza unor peptide diferite în diversele țesuturi. ACTH, hormon adrenocorticotrop; CLIP, peptid intermediar corticotropin-like; MSH, hormon de stimulare a melanocitelor.

așa cum se întâmplă la pacienții cu boală Addison, sinteza celorlalți hormoni derivați din POMC poate fi amplificată.

Gena POMC este transcrisă activ în mai multe țesuturi, inclusiv în celulele corticotrope din hipofiza anterioară, în neuronii POMC din nucleul arcuat al hipotalamusului, în celulele dermului și țesutul limfoid. În toate aceste tipuri de celule, POMC este procesată pentru a forma o serie de peptide mai mici. Tipul exact de produs derivat din POMC sintetizat de un anumit țesut depinde de tipul de enzime de procesare prezente în acel țesut. Astfel, celulele corticotrope ale hipofizei conțin *prohormon convertaza 1* (PC1), dar nu și PC2, ceea ce determină sinteza peptidului N-terminal, a peptidului de legătură, a ACTH-ului și a β-lipotropinei. La nivelul hipotalamusului, prezența PC2 induce formare de α-MSH, β-MSH, γ-MSH și β-endorfină, dar nu și de ACTH. După cum a fost discutat în Capitolul 72, α-MSH sintetizat în neuronii hipotalamusului joacă un rol major în reglarea apetitului.

La nivelul *melanocitelor* prezente în număr mare între derm și epiderm, MSH stimulează sinteza pigmentului negru *melanină* și distribuirea acestuia în epiderm. Injecțiile cu MSH administrate timp de 8-10 zile pot accentua puternic pigmentația tegumentelor unei persoane. Efectul este mult mai pronunțat la persoanele care genetic au tegumente închise la culoare față de persoanele cu tegumente deschise la culoare.

La unele animale, „lobul" intermediar al hipofizei anterioare, numit *pars intermedia*, situat între lobii anterior și posterior, este foarte dezvoltat. Acest lob secretă cantități extrem de mari de MSH. Mai mult, această secreție este reglată independent de către hipotalamus ca răspuns la cantitatea de lumină la care este expus animalul sau ca răspuns la alți factori de mediu. De exemplu, unele animale din regiunile arctice au vara blana închisă la culoare, în timp ce iarna blana lor devine complet albă.

Deoarece conține secvența MSH, ACTH-ul are aproximativ 1/30 din efectul de stimulare a melanocitelor al MSH-ului. Mai mult, având în vedere faptul că nivelurile de MSH pur secretat în organismul uman sunt extrem de scăzute, în timp ce nivelurile de ACTH sunt relativ mari, este probabil ca ACTH-ul să fie mai important decât MSH-ul în determinarea cantității de melanină din tegumente.

Hormonii androgeni suprarenalieni

Cortexul suprarenalian secretă în mod continuu mai multe tipuri de hormoni sexuali masculini cu o activitate moderată numiți *androgeni suprarenalieni* (dintre care cel mai important este *dehidroepiandrosteronul*), secreția fiind mai accentuată în viața fetală, după cum va fi discutat în Capitolul 84. De asemenea, suprarenalele secretă cantități minime de hormoni sexuali feminini, progesteron și estrogeni.

În mod normal, androgenii suprarenalieni au efecte discrete la om. Este posibil ca dezvoltarea inițială a organelor sexuale masculine să se datoreze în parte secreției de androgeni suprarenalieni din copilărie. Androgenii suprarenalieni au efecte minime și în cazul femeilor, nu numai înainte de pubertate ci pe tot parcursul vieții. Pilozitatea pubiană și axilară feminină este în mare parte consecința acțiunii acestor hormoni.

În țesuturile extra-suprarenaliene, o parte dintre androgenii suprarenalieni sunt convertiți în testosteron, principalul hormon sexual masculin căruia i se datorează în cea mai mare parte activitatea lor androgenică. Efectele fiziologice ale androgenilor sunt prezentate în Capitolul 81, în relație cu funcția sexuală masculină.

Anomaliile secreției corticosuprarenaliene

Hipocorticismul (insuficiența corticosuprarenaliană) – boala Addison

Boala Addison apare ca urmare a incapacității corticalei suprarenaliene de a sintetiza o cantitate adecvată de hormoni corticosuprarenalieni, această incapacitate fiind cel mai frecvent cauzată de *atrofia primară sau lezarea* corticosuprarenalelor. În aproximativ 80% din cazuri, atrofia este indusă de un proces autoimun îndreptat împotriva corticalei. Hipofuncția suprarenalei poate fi cauzată și de distrugerea glandelor suprarenale de către infecția tuberculoasă sau de invazia corticosuprarenalelor de către un proces neoplazic.

În unele cazuri, insuficiența corticosuprarenaliană apare secundar afectării funcției hipofizei, care nu mai produce cantități adecvate de ACTH. Atunci când cantitatea de ACTH eliberată este prea scăzută, sinteza de cortizol și aldosteron se reduce, iar în final glandele suprarenale se atrofiază din cauza lipsei efectului stimulator al ACTH-ului. Insuficiența corticosuprarenaliană secundară este mult mai frecventă decât boala Addison, care este uneori numită *insuficiență corticosuprarenaliană primară*. Tulburările care apar în insuficiența suprarenaliană severă sunt descrise în cele ce urmează.

Deficitul de mineralocorticoizi. Lipsa secreției de aldosteron conduce la scăderea marcată a reabsorbției renale tubulare de sodiu, ceea ce are drept consecință pierderea unor cantități mari de ioni de sodiu, ioni de clor și apă în urină. Rezultatul net este reducerea marcată a volumului lichidului extracelular. Mai mult, se dezvoltă hiponatremia, hiperpotasemia și o ușoară acidoză din cauza imposibilității secreției ionilor de potasiu și hidrogen în schimbul reabsorbției ionilor de sodiu.

Pe măsură ce lichidul extracelular se reduce, volumul plasmatic scade, concentrația eritrocitelor crește marcat, debitul cardiac și tensiunea arterială scad, iar decesul se produce prin șoc. În absența tratamentului, decesul survine de obicei după o perioadă cuprinsă între 4 zile și 2 săptămâni de la încetarea secreției de mineralocorticoizi.

Deficitul de glucocorticoizi. Dispariția secreției de cortizol la persoanele cu boală Addison determină imposibilitatea menținerii unui nivel normal al glicemiei în perioada interprandială din cauza incapacității de a sintetiza cantități semnificative de glucoză prin gluconeogeneză. Mai mult, lipsa secreției de cortizol reduce mobilizarea proteinelor și a lipidelor din țesuturi, prin aceasta inhibând multe alte procese metabolice ale organismului. Această lentoare a mobilizării energiei în absența cortizolului reprezintă unul dintre principalele efecte negative ale

deficitului de glucocorticoizi. Chiar și atunci când există cantități excesive de glucoză și alți nutrienți, există o slăbiciune musculară, ceea ce arată că glucocorticoizii sunt necesari pentru buna desfășurare și a altor funcții metabolice ale țesuturilor, în afara metabolismului energetic.

În absența unei secreții adecvate de glucocorticoizi, pacienții cu boală Addison prezintă o sensibilitate crescută la efectele distructive ale diferitelor tipuri de stres, astfel încât chiar și o infecție respiratorie ușoară poate conduce la deces.

Pigmentația melanică. O altă caracteristică a pacienților cu boală Addison este pigmentația melanică a mucoaselor și tegumentelor. Melanina nu este întotdeauna distribuită uniform, uneori fiind depozitată în anumite regiuni sub formă de pete, în special în zonele cu tegumente subțiri, precum mucoasele buzelor și tegumentul subțire din jurul mameloanelor.

Cauza apariției acestor depozite de melanină pare a fi următoarea: atunci când secreția de cortizol este redusă, mecanismul normal de feedback asupra hipotalamusului și hipofizei anterioare este de asemenea inhibat, ceea ce permite secreția unor cantități extrem de mari de ACTH, dar și secreția concomitentă a unor cantități crescute de MSH. Cantitățile mari de ACTH determină probabil în cea mai mare parte efectul de pigmentare, deoarece ACTH-ul poate stimula sinteza de melanină în melanocite în același mod ca și MSH-ul.

Tratamentul pacienților cu boală Addison. În absența tratamentului, la un pacient cu distrucție totală a glandelor suprarenale decesul survine în câteva zile sau săptămâni ca urmare a slăbiciunii musculare și a șocului circulator. Totuși, administrarea zilnică a unor cantități mici de mineralocorticoizi și glucocorticoizi permite supraviețuirea timp de mai mulți ani.

Criza adisoniană. După cum a fost menționat anterior în acest capitol, ca răspuns la diferite tipuri de stres fizic sau psihic, uneori sunt secretate cantități foarte mari de glucocorticoizi. La pacienții cu boală Addison, secreția de glucocorticoizi nu crește în timpul perioadelor de stres. Cu toate acestea, în diverse tipuri de traumatisme, boli sau alte evenimente stresante, precum intervențiile chirurgicale, acești pacienți vor necesita cantități mari de glucocorticoizi, iar în unele cazuri doza de glucocorticoizi trebuie crescută de 10 ori sau chiar mai mult pentru a preveni decesul.

Această necesitate imperioasă de suplimentare a cantității de glucocorticoizi și starea de slăbiciune severă asociată perioadelor de stres poartă numele de *criză adisoniană*.

Hipercorticismul – Sindromul Cushing

Hipersecreția hormonilor corticosuprarenalieni determină o cascadă complexă de modificări care poartă numele de *sindrom Cushing*. Multe dintre anomaliile din sindromul Cushing reprezintă consecința hipersecreției de cortizol, dar și secreția excesivă de androgeni poate induce efecte importante. Hipercorticismul poate avea numeroase cauze, printre care (1) adenoame ale hipofizei anterioare ce secretă cantități crescute de ACTH, care la rândul său induce hiperplazie suprarenaliană și hipersecreție de cortizol; (2) anomalii funcționale ale hipotalamusului ce determină secreția unor cantități mari de hormon de eliberare a corticotropinei, care stimulează eliberarea excesivă de ACTH; (3) „secreția ectopică" de ACTH de către o tumoră localizată în altă regiune a corpului, precum un carcinom abdominal; și (4) adenoame corticosuprarenaliene. Atunci când sindromul Cushing apare secundar hipersecreției de ACTH a hipofizei anterioare, afecțiunea poartă numele de *boală Cushing*.



Figura 78-10. Pacientă cu sindrom Cushing înainte (*stânga*) și după (*dreapta*) efectuarea suprarenalectomiei subtotale. (*Cu permisiunea Dr. Leonard Posey.*)

Secreția excesivă de ACTH este cea mai frecventă cauză a sindromului Cushing și se caracterizează prin niveluri plasmatice crescute ale ACTH-ului și cortizolului. Hipersecreția primară de cortizol a glandelor suprarenale este responsabilă pentru 20-25% din cazurile clinice de sindrom Cushing și se asociază de obicei cu niveluri reduse de ACTH ca urmare a inhibiției prin feedback indusă de cortizol asupra secreției hipofizare de ACTH.

Administrarea unor doze mari de dexametazonă, un glucocorticoid sintetic, poate fi utilă în diferențierea sindromului Cushing *ACTH-dependent* de cel *ACTH-independent*. La pacienții cu hipersecreție de ACTH cauzată de un adenom hipofizar secretant de ACTH sau de o disfuncție hipotalamo-hipofizară, administrarea unor doze scăzute de dexametazonă nu inhibă de obicei secreția de ACTH. Administrarea unor doze foarte mari de dexametazonă poate conduce la inhibarea secreției de ACTH la majoritatea pacienților cu boală Cushing. Pe de altă parte, pacienții cu hipersecreție de cortizol de cauză primară suprarenaliană (sindrom Cushing ACTH-independent) prezintă de obicei niveluri scăzute sau nedetectabile de ACTH.

Testul la dexametazonă, deși este frecvent utilizat, poate orienta uneori către un diagnostic greșit deoarece unele tumori hipofizare secretante de ACTH răspund la administrarea dexametazonei prin reducerea secreției de ACTH. De asemenea, tumorile maligne nonhipofizare care produc ACTH, precum unele carcinoame pulmonare, nu răspund la feedback-ul negativ indus de glucocorticoizi. Prin urmare, testul la dexametazonă este considerat de obicei doar o primă etapă în diagnosticul diferențial al sindromului Cushing.

Sindromul Cushing se poate dezvolta și atunci când sunt administrate cantități mari de glucocorticoizi perioade lungi de timp, în scop terapeutic. De exemplu, pacienții cu afecțiuni inflamatorii cronice, precum poliartrita reumatoidă, sunt adesea tratați cu glucocorticoizi și pot prezenta unele dintre simptomele clinice ale sindromului Cushing.

O caracteristică specială a sindromului Cushing este mobilizarea lipidelor din regiunile inferioare ale corpului și depunerea concomitentă de țesut adipos la nivelul toracelui și abdomenului superior, ceea ce conferă aspectul de „ceafă de bizon". Hipersecreția de hormoni steroidieni induce totodată un aspect edematos al feței, iar efectul androgenic al unora dintre hormoni determină uneori acnee și hirsutism (pilozitate facială în exces). Aspectul feței este de „lună plină", după cum se observă la pacienta cu sindrom Cushing netratat din partea stângă a **Figurii 78-10**. Aproximativ 80% dintre pacienți prezintă hipertensiune arterială, probabil din cauza efectelor mineralocorticoide ale cortizolului.

Efectele asupra metabolismelor glucidic și proteic

Hipersecreția de cortizol din sindromul Cushing poate induce creșterea glicemiei, uneori până la valori de 200 mg/dl după mese – valoare de două ori mai mare decât nivelul normal. Acest efect este în principal consecința amplificării gluconeogenezei și reducerii utilizării glucozei la nivel tisular.

Efectele glucocorticoizilor asupra catabolismului proteic sunt extrem de marcate în sindromul Cushing, aceștia determinând o scădere importantă a proteinelor tisulare în aproape tot organismul, cu excepția ficatului; proteinele plasmatic sunt, de asemenea, neafectate. Scăderea rezervelor proteice din mușchi determină slăbiciune severă. Afectarea sintezei proteice din țesuturile limfoide are efect supresiv asupra sistemului imunitar, astfel încât la mulți pacienți decesul survine ca urmare a infecțiilor. Chiar și fibrele proteice de colagen din țesutul subcutanat se reduc, astfel încât aceste țesuturi se lezează cu ușurință, conducând la apariția unor *vergeturi purpurii* de dimensiuni mari. În plus, reducerea severă a depozitelor proteice de la nivelul oaselor induce adesea *osteoporoză* severă, cu scăderea consecutivă a rezistenței osoase.



Figura 78-11. Sindrom adrenogenital la un băiat în vârstă de 4 ani (*Cu permisiunea Dr. Leonard Posey.*)

Tratamentul sindromului Cushing. Tratamentul sindromului Cushing constă în excizia tumorii suprarenaliene, dacă aceasta este cauza, sau reducerea secreției de ACTH, dacă acest lucru este posibil. Hipofizele hipertrofiate sau chiar tumorile hipofizare mici care secretă ACTH în exces pot fi uneori înlăturate pe cale chirurgicală sau distruse prin radioterapie. Medicamentele care suprimă steroidogeneza, precum *metiraponul*, *ketoconazolul* și *aminoglutetimida*, sau cele care inhibă secreția de ACTH, precum *antagoniștii serotoninergici* și *inhibitorii GABA-transaminazei*, pot fi de asemenea utilizați atunci când intervenția chirurgicală nu poate fi efectuată. Dacă secreția de ACTH nu poate fi redusă la un nivel acceptabil, singura terapie eficientă rămâne suprarenalectomia parțială bilaterală (sau chiar totală), urmată de administrarea steroizilor suprarenalieni pentru a preveni dezvoltarea unei insuficiențe glandulare.

Hiperaldosteronismul primar (sindromul Conn)

Ocazional, la nivelul celulelor zonei glomerulare se poate dezvolta o tumoră de dimensiuni reduse care secretă cantități importante de aldosteron; afecțiunea este numită *hiperaldosteronism primar sau sindrom Conn*. De asemenea, în rare cazuri, corticala suprarenaliană hiperplaziată secretă aldosteron și nu cortizol. Efectele excesului de aldosteron au fost discutate anterior în acest capitol. Cele mai importante efecte sunt hipopotasemia, alcaloză metabolică ușoară, creșterea ușoară a volumului lichidului extracelular și a volumului sangvin, creșterea modestă a concentrației plasmatice a sodiului (de obicei, maxim 4-6 mEq/L) și, aproape întotdeauna, hipertensiunea arterială. În hiperaldosteronismul primar, de interes particular sunt episoadele de paralizie musculară periodică induse de hipopotasemie. Paralizia este cauzată de efectele de deprimare pe care concentrațiile scăzute ale potasiului extracelular le exercită asupra transmiterii potențialului de acțiune în fibrele nervoase, după cum a fost explicat în Capitolul 5.

Unul dintre criteriile de diagnostic al hiperaldosteronismului primar este scăderea concentrației plasmatice a reninei. Aceasta este urmarea suprimării prin mecanism de feedback a secreției de renină indusă de excesul de aldosteron, de volumul crescut al lichidului extracelular sau de hipertensiunea arterială secundară hiperaldosteronismului. Tratamentul hiperaldosteronismului primar constă în excizia pe cale chirurgicală a tumorii sau a unei mase mari din țesutul suprarenalian atunci când cauza este hiperplazia. O altă opțiune terapeutică este administrarea de antagoniști ai receptorilor pentru mineralocorticoizi, precum spironolactona sau eplerenona.

Sindromul adrenogenital

Uneori tumorile corticosuprarenaliene secretă cantități excesive de androgeni care determină efecte masculinizante intense în tot organismul. Dacă acest lucru se întâmplă în cazul unei femei, aceasta va dezvolta semne de virilizare, printre care pilozitate la nivelul bărbiei, îngroșarea vocii, ocazional alopecie dacă există predispoziție genetică pentru această modificare, distribuție de tip masculin a pilozității corporale și pubiene, hipertrofia clitorisului care capătă un aspect peniform și depunerea de proteine în tegumente și în special în mușchi, ceea ce conferă caracteristici fenotipice masculine.

La băieții aflați în perioada prepubertară, o tumoră suprarenaliană virilizantă va determina aceleași modificări ca și la femeie și, în plus, dezvoltarea rapidă a organelor sexuale masculine, după cum se poate observa în **Figura 78-11**, care prezintă un băiat în vârstă de 4 ani cu sindrom adrenogenital. La bărbatul adult, efectele virilizante ale sindromului adrenogenital sunt de obicei estompate de caracteristicile sexuale normale determinate de testosteronul secretat de testicule. Diagnosticul de sindrom adrenogenital este adesea dificil de stabilit la bărbatul adult. În sindromul adrenogenital, excreția de 17-cetosteroizi (care sunt derivați de androgeni) în urină poate fi de 10-15 ori mai mare decât valorile normale. Această determinare poate fi utilă în diagnosticarea afecțiunii.

Bibliografie

Baker ME, Funder JW, Kattoula SR: Evolution of hormone selectivity in glucocorticoid and mineralocorticoid receptors. J Steroid Biochem Mol Biol 137:57, 2013.

Biller BM, Grossman AB, Stewart PM, et al: Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: a consensus statement. J Clin Endocrinol Metab 93:2454, 2008.

Bornstein SR: Predisposing factors for adrenal insufficiency. N Engl J Med 360:2328, 2009.

Boscaro M, Arnaldi G: Approach to the patient with possible Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab 94:3121, 2009.

Chapman K, Holmes M, Seckl J. 11β-hydroxysteroid dehydrogenases: intracellular gate-keepers of tissue glucocorticoid action. Physiol Rev 93:1139, 2013.

Charmandari E, Nicolaides NC, Chrousos GP: Adrenal insufficiency. Lancet 383:2152, 2014.

Feelders RA, Hofland LJ: Medical treatment of Cushing disease. J Clin Endocrinol Metab 98:425, 2013.

Fuller PJ: Adrenal diagnostics: an endocrinologist's perspective focused on hyperaldosteronism. Clin Biochem Rev 34:111, 2013.

Fuller PJ, Young MJ: Mechanisms of mineralocorticoid action. Hypertension 46:1227, 2005.

Funder JW: Aldosterone and the cardiovascular system: genomic and nongenomic effects. Endocrinology 147:5564, 2006.

Funder JW: The genetic basis of primary aldosteronism. Curr Hypertens Rep 14:120, 2012.

Gomez-Sanchez CE, Oki K: Minireview: potassium channels and aldosterone dysregulation: is primary aldosteronism a potassium channelopathy? Endocrinology 155:47, 2014.

Hall JE, Granger JP, Smith MJ Jr, Premen AJ: Role of renal hemodynamics and arterial pressure in aldosterone "escape." Hypertension 6:I183, 1984.

Hammes SR, Levin ER: Minireview: recent advances in extranuclear steroid receptor actions. Endocrinology 152:4489, 2011.

Mazziotti G, Giustina A: Glucocorticoids and the regulation of growth hormone secretion. Nat Rev Endocrinol 9:265, 2013.

Pimenta E, Wolley M, Stowasser M: Adverse cardiovascular outcomes of corticosteroid excess. Endocrinology 153:5137, 2012.

Prague JK, May S, Whitelaw BC: Cushing's syndrome. BMJ 346:f945, 2013.

Spat A, Hunyady L: Control of aldosterone secretion: a model for convergence in cellular signaling pathways. Physiol Rev 84:489, 2004.

Speiser PW, White PC: Congenital adrenal hyperplasia. N Engl J Med 349:776, 2003.

Tritos NA, Biller BM: Advances in medical therapies for Cushing's syndrome. Discov Med 13:171, 2012.

Vinson GP: The adrenal cortex and life. Mol Cell Endocrinol 300:2, 2009.

Wendler A, Albrecht C, Wehling M: Nongenomic actions of aldosterone and progesterone revisited. Steroids 77:1002, 2012.



Insulina, glucagonul și diabetul zaharat

Pe lângă funcțiile digestive, pancreasul secretă doi hormoni importanți, *insulina* și *glucagonul*, care joacă un rol esențial în reglarea metabolismelor glucidic, lipidic și proteic. Deși pancreasul secretă și alți hormoni, precum *amilina*, *somatostatina* și *polipeptidul pancreatic*, funcțiile lor nu au fost complet elucidate. Principalul obiectiv al acestui capitol este de a prezenta rolurile fiziologice ale insulinei și glucagonului, precum și fiziopatologia afecțiunilor determinate de secreția sau activitatea anormală a acestor hormoni, dintre care cea mai importantă este *diabetul zaharat*.

Anatomia funcțională a pancreasului

Pancreasul este alcătuit din două tipuri principale de țesuturi, după cum se observă în **Figura 79-1**: (1) *acinii*, care secretă în duoden sucuri digestive și (2) *insulele Langerhans*, care secretă insulină și glucagon direct în sânge. Secrețiile digestive ale pancreasului sunt discutate în Capitolul 65.

În pancreasul uman există între 1 și 2 milioane de insule Langerhans. Fiecare dintre acestea are un diametru de numai 0,3 mm și este organizată în jurul unor mici capilare în care celulele eliberează direct secreția hormonală. Insulele conțin trei tipuri principale de celule – celule *alfa*, *beta* și *delta* – care se diferențiază între ele prin caracteristicile morfologice și prin colorațiile diferite.

Celulele beta, care constituie aproximativ 60% din totalul celulelor insulare, sunt localizate predominant în regiunea centrală a fiecărei insule și secretă *insulină* și *amilină*, un hormon secretat adesea concomitent cu insulina și a cărui funcție nu a fost elucidată. Celulele alfa, care reprezintă aproximativ 25% din totalul de celule, secretă *glucagon*, iar celulele delta, care constituie aproximativ 10% din total, secretă *somatostatină*. În plus, există cel puțin un alt tip de celule, *celulele PP*, prezente în număr mic în insule, care secretă un hormon a cărui funcție nu este cunoscută, numit *polipeptid pancreatic*.

Legăturile strânse dintre aceste tipuri de celule în cadrul insulelor Langerhans permit o comunicare intercelulară și controlul direct al secreției unora dintre hormoni de către ceilalți hormoni. De exemplu, insulina inhibă secreția de glucagon, amilina inhibă secreția de insulină, iar somatostatina inhibă atât secreția de insulină cât și pe cea de glucagon.

INSULINA ȘI EFECTELE EI METABOLICE

Insulina a fost izolată din pancreas pentru prima dată în anul 1922 de către Banting și Best, ceea ce a condus la modificarea radicală a prognosticului pacienților cu diabet sever de la un tablou care presupunea un declin rapid al funcțiilor vitale și deces, la unul aproape similar persoanelor sănătoase. Încă de la început insulina a fost asociată cu termenul de „zahărul din sânge" și, într-adevăr, insulina are efecte extrem de importante asupra metabolismului glucidic. Cu toate acestea, tulburările metabolismului lipidic, care conduc la afecțiuni precum acidoză și arterioscleroză, reprezintă de asemenea cauze importante ale morbidității și mortalității în diabetul zaharat. În plus, la pacienții cu diabet zaharat de lungă durată, netratați, scăderea capacității de sintetiză a proteinelor induce o degradare tisulară, dar și numeroase tulburări funcționale celulare. Astfel este evident că insulina influențează metabolismul lipidic și proteic în aproape aceeași măsură în care influențează și metabolismul glucidic.

INSULINA ESTE UN HORMON ASOCIAT EXCESULUI DE ENERGIE

Pe măsură ce vor fi prezentate efectele insulinei în următoarele pagini, va deveni evident că secreția de insulină se asociază excesului de energie. Cu alte cuvinte, atunci când regimul

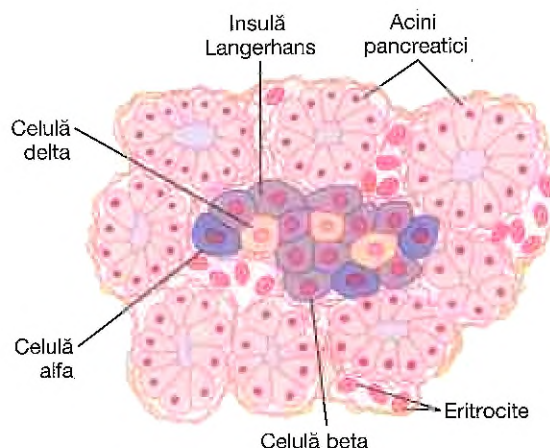


Figura 79-1. Anatomia funcțională a unei insule Langerhans din pancreas.

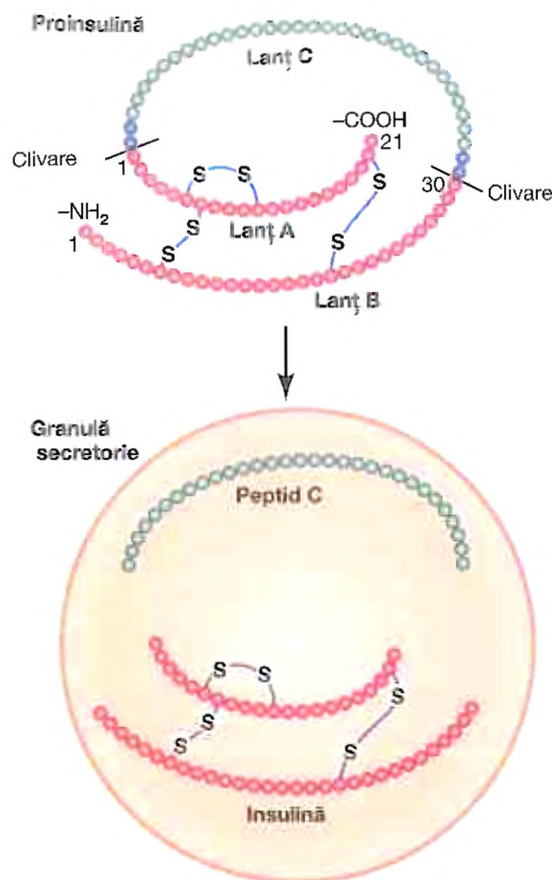


Figura 79-2. Reprezentare schematică a moleculei de proinsulină umană, care este clivată în aparatul Golgi al celulelor beta pancreatice cu formarea peptidului de legătură (*peptidul C*) și a insulinei, alcătuită din lanțurile A și B legate prin legături disulfidice. Peptidul C și insulina sunt încorporate în granule și secretate în cantități echimolare, împreună cu o cantitate mică de proinsulină.

alimentar furnizează un aport crescut de alimente bogate în energie, în special un exces de glucide, insulina este secretată în cantitate mare. La rândul său, insulina joacă un rol important în depozitarea excesului de energie. În cazul unui exces de glucide, insulina induce depozitarea acestora sub formă de glicogen, în special la nivelul ficatului și mușchilor. Mai mult, întreaga cantitate de glucide care nu poate fi depozitată sub formă de glicogen va fi convertită sub acțiunea insulinei în lipide și depozitată în țesutul adipos. În cazul proteinelor, insulina are un efect direct de stimulare a captării aminoacizilor în celule și de transformare a acestora în proteine. În plus, insulina inhibă catabolismul proteinelor deja existente în interiorul celulelor.

STRUCTURA CHIMICĂ ȘI SINTEZA INSULINEI

Insulina este o proteină de dimensiuni mici. Insulina umană, care are o greutate moleculară de 5808, este alcătuită din două lanțuri de aminoacizi, prezentate în **Figura 79-2**, care sunt legate între ele prin legături disulfidice. Când cele două lanțuri sunt separate, activitatea funcțională a moleculei de insulină este anulată.

Insulina este sintetizată în celulele beta print-un mecanism celular tipic pentru sinteza proteinelor, care a fost explicat în Capitolul 3 și care debutează cu translația ARN-ului insulinei de către ribozomii atașați reticulului endoplasmic și formarea *preproinsulinei*. Această substanță inițială are o greutate moleculară de 11.500, însă ulterior este scindată în interiorul reticulului endoplasmic, cu formarea *proinsulinei*, care are o masă moleculară de aproximativ 9000 și este alcătuită din trei lanțuri peptidice A, B, C. Cea mai mare parte a proinsulinei este clivată în aparatul Golgi cu formarea insulinei, alcătuită din lanțurile A și B, legate între ele prin legături disulfidice, și a lanțului peptidic C, numit *peptid de legătură (peptid C)*. Insulina și peptidul C sunt înglobate în granule secretorii și eliberate în cantități echimolare. Aproximativ 5-10% din cantitatea finală de produs secretat rămâne sub formă de proinsulină.

Proinsulina și peptidul C nu au practic efecte insulinice. Totuși, peptidul C se leagă de o structură membranară, probabil un receptor membranar cuplat cu o proteină G, și induce activarea a cel puțin două sisteme enzimatice, adenozin trifosfataza sodiu-potasiu (ATPaza Na-K) și NO sintetaza endotelială. Deși ambele enzime au numeroase funcții fiziologice, importanța peptidului C în reglarea activității acestor enzime nu a fost încă stabilită.

Nivelurile de peptid C pot fi determinate prin radioimunodozare pentru a aprecia secreția reziduală de insulină la pacienții tratați cu insulină. Pacienții cu diabet zaharat tip 1 care nu pot sintetiza insulină au de obicei niveluri extrem de scăzute ale peptidului C.

Odată secretată în sânge, insulina circulă aproape în întregime sub formă nelegată. Deoarece are un timp de înjumătățire plasmatic de numai 6 minute, insulina este practic eliminată din circulație într-un interval de 10-15 minute. Cu excepția fragmentului insulinic care se leagă de receptorii de la nivelul celulelor țintă, insulina este degradată de enzima *insulinază* în principal la nivel hepatic, în măsură mai mică la nivelul rinichilor și mușchilor, și într-o cantitate foarte redusă în majoritatea celorlalte țesuturi. Această înlăturare rapidă din plasmă este deosebit de importantă deoarece, uneori, capacitatea de reducere promptă a activității funcționale insulinice este la fel de importantă ca și stimularea rapidă a acesteia.

ACTIVAREA DE CĂTRE INSULINĂ A RECEPTORILOR DIN CELULELE ȚINTĂ ȘI EFECTELE CELULARE

Pentru a-și exercita efectele la nivelul celulelor țintă, insulina se leagă inițial de o proteină cu rol de receptor membranar care are o greutate moleculară de aproximativ 300.000, pe care o activează (**Figura 79-3**). Efectele ulterioare vor fi induse de acest receptor activat.

Receptorul pentru insulină este format din patru subunități unite între ele prin legături disulfidice: *două*

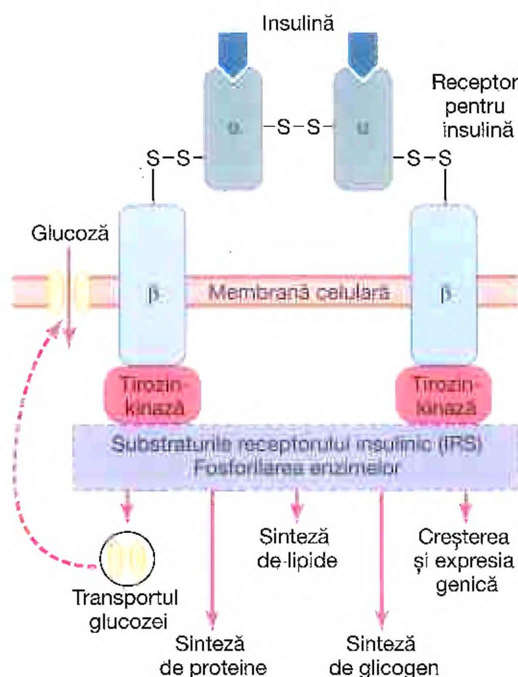


Figura 79-3. Reprezentare schematică a receptorului pentru insulină. Insulina se leagă de subunitatea α a receptorului său, ceea ce induce autofosforilarea subunităților β ale receptorului, care la rândul ei determină activarea tirozin-kinazei. Activitatea tirozin-kinazică a receptorului declanșează o cascadă de fosforilări celulare care vor stimula sau inhiba activitatea unor enzime, printre care și substraturile receptorului insulinic, care mediază efectele asupra metabolismului glucidic, lipidic și proteic. De exemplu, transportorii glucozei sunt translatați la nivelul membranei celulare pentru a facilita pătrunderea glucozei în celulă.

subunități alfa localizate în întregime în afara membranei celulare și *două subunități beta* care străbat membrana, fiind proeminente în citoplasma celulară. Insulina se leagă de subunitățile alfa din exteriorul celulei, însă din cauza legăturilor cu subunitățile beta, regiunea din subunitatea beta care pătrunde în interiorul celulei va suferi un proces de autofosforilare. Astfel, receptorul pentru insulină este un exemplu de *receptor asociat cu o enzimă*, după cum a fost discutat în Capitolul 75. Autofosforilarea subunităților beta ale receptorului activează o *tirozin-kinază*, care la rândul său induce fosforilarea mai multor alte enzime intracelulare, printre care și un grup numit *substratul receptorului insulinic* (IRS [insulin-receptor substrate]). Există mai multe tipuri de IRS (e.g., IRS-1, IRS-2 și IRS-3) exprimate în diferite țesuturi. Efectul propriu-zis al insulinei este de activare a unora dintre aceste enzime și inactivare a altora. În acest fel, insulina direcționează mecanismul metabolic intracelular către efectele dorite în cadrul metabolismului glucidic, lipidic și proteic. Consecințele stimulării insulinice sunt următoarele:

1. În câteva secunde de la legarea insulinei de receptorii membranari, capacitatea membranelor de captare a glucozei crește marcat la aproximativ 80% dintre celulele organismului. Acest lucru este valabil în special la nivelul celulelor musculare și la nivelul adipocitelor, dar nu și *în cazul majorității celulelor nervoase cerebrale*. Cantitatea crescută de glucoză transportată în interiorul celulelor este imediat fosforilată și devine substrat pentru toate funcțiile uzuale ale metabolismului glucidic. Se consideră că amplificarea transportului glucozei este determinată de translocarea mai multor vezicule intracelulare către membrana celulară; aceste vezicule conțin multiple molecule de proteine de transport al glucozei care se leagă de membrana celulară și facilitează captarea glucozei în celule. Atunci când nu mai există insulină disponibilă, veziculele se separă de membrana celulară într-un interval de aproximativ 3-5 minute și revin în spațiul intracelular pentru a fi reutilizate în funcție de necesități.
2. Membrana celulară devine mai permeabilă pentru mulți aminoacizi, pentru ionii de potasiu și ionii de fosfat, ceea ce accelerează transportul acestor substanțe în interiorul celulei.
3. În următoarele 10-15 minute se instalează efectele mai lente de modificare a nivelului funcțional al multor alte enzime metabolice intracelulare. Aceste efecte sunt în principal urmarea modificării stării de fosforilare a acestor enzime.
4. Efecte cu instalare mult mai lentă devin evidente după câteva ore sau chiar câteva zile. Acestea sunt urmarea modificării ratelor de translație ale ARN-ului mesager la nivel ribozomal pentru sinteza de noi proteine, iar efectele și mai lente apar ca rezultat al modificării ratelor de transcripție ale ADN-ului în nucleul celular. În acest fel, insulina remodelează o mare parte a aparatului enzimatic celular pentru atingerea obiectivelor sale metabolice.

EFECTELE INSULINEI ASUPRA METABOLISMULUI GLUCIDIC

Imediat după ingerarea unei mese bogate în glucide, glucoza absorbită în sânge determină o secreție rapidă de insulină, fapt care va fi prezentat în detaliu ulterior în acest capitol. La rândul său, insulina determină captarea rapidă, depozitarea și utilizarea glucozei în aproape toate țesuturile organismului, dar în special în mușchi, țesut adipos și ficat.

Insulina stimulează captarea glucozei în mușchi și metabolizarea acesteia

În cea mai mare parte a zilei, necesarul energetic al țesutului muscular nu este acoperit de glucoză, ci de acizii grași. Principalul motiv este faptul că în mod normal membrana celulară a *mușchiului în repaus* are o permeabilitate minimă pentru glucoză, cu excepția momentelor în care fibra musculară este stimulată de insulină; în perioadele interprandiale, cantitatea de insulină secretată este prea mică pentru a determina pătrunderea în celulele musculare a unor cantități semnificative de glucoză.

Totuși, există două situații în care mușchii utilizează cantități foarte mari de glucoză. Una dintre acestea este în

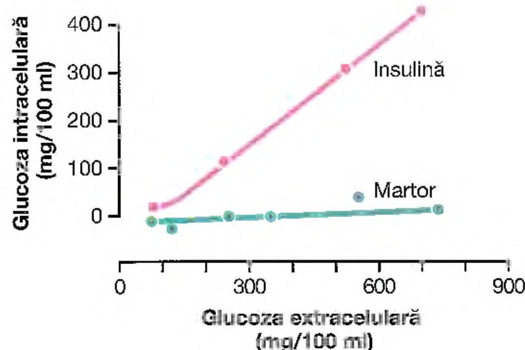


Figura 79-4. Efectul insulinei de creștere a concentrației glucozei în celulele musculare. Se observă că în absența insulinei (martorul), concentrația intracelulară de glucoză se menține aproape de valoarea zero, în pofida concentrațiilor crescute de glucoză din mediul extracelular (*Date din Einstein AB: The Biochemical Aspects of Hormon Action. Boston: Little, Brown, 1964.*)

timpul efortului fizic de intensitate moderată sau crescută. În acest caz, utilizarea glucozei nu necesită prezența unor cantități crescute de insulină, deoarece procesul de contracție musculară amplifică translocația *transportorului de glucoză 4 (GLUT4)* din depozitele intracelulare pe membrana celulară, ceea ce va facilita pătrunderea glucozei în celulă.

Cea de-a doua situație în care mușchiul utilizează cantități crescute de glucoză este în timpul primelor câteva ore care urmează unei mese. În această perioadă, glicemia este crescută, iar pancreasul secretă cantități mari de insulină. Excesul de insulină induce transportul rapid al glucozei în celulele musculare, iar ca urmare, în acest interval de timp, celula musculară va utiliza preferențial glucoză și nu acizi grași, după cum va fi explicat ulterior.
Figura 79-4.

Depozitele musculare de glicogen. Dacă mușchii nu sunt implicați într-un efort fizic în perioada postprandială și totuși glucoza este transportată în cantitate mare în celulele musculare, cea mai mare parte a glucozei nu va fi utilizată pentru producerea de energie, ci va fi depozitată sub formă de glicogen muscular, până la o concentrație maximă de 2-3%. Glicogenul poate fi utilizat ulterior de mușchi ca sursă de energie. Acesta este extrem de util în perioadele scurte de consum energetic muscular intens și poate constitui o sursă de energie anaerobă pentru un interval de câteva minute, prin degradarea glicogenului la acid lactic, proces care poate avea loc chiar și în absența oxigenului.

Efectele cantitative ale insulinei de facilitare a transportului glucozei prin membrana celulei musculare

Efectul cantitativ al insulinei de facilitare a transportului glucozei prin membrana celulei musculare este demonstrat de rezultatele experimentului prezentat în **Figura 79-4.** Curba inferioară denumită „martor" arată concentrația glucozei libere măsurată în interiorul celulei, demonstrând că această concentrație se menține aproape de valoarea zero în pofida creșterii concentrației glucozei în mediul extracelular de până la 750 mg/100 ml. Pe de altă parte, curba denumită „insulină" demonstrează o creștere a concentrației intracelulare a glucozei de până la 400 mg/100 ml, dacă se adaugă insulină. Astfel, este evident că insulina are capacitatea de a amplifica rata de transport a glucozei în celula musculară aflată în repaus de cel puțin 15 ori.

Insulina stimulează captarea intrahepatică, depozitarea și utilizarea glucozei

Unul dintre cele mai importante efecte ale insulinei este de a determina depozitarea intrahepatică sub formă de glicogen a celei mai mari părți a glucozei absorbite după o masă. Ulterior, în perioada interprandială, în lipsa alimentelor, când glicemia începe să scadă, secreția de insulină se reduce rapid, iar glicogenul hepatic este scindat din nou în glucoză, care va fi eliberată în sânge pentru a preveni scăderea excesivă a glicemiei.

Mecanismul prin care insulina determină captarea și depozitarea glucozei în ficat presupune mai multe procese care se desfășoară aproape simultan:

1. Insulina *inactivează fosforilaza hepatică*, principala enzimă care determină scindarea glicogenului hepatic în glucoză. Astfel este împiedicată degradarea glicogenului depozitat în celulele hepatice.
2. La nivelul hepatocitelor insulina determină o *creștere a captării glucozei* din sânge prin *potențarea activității enzimei glucokinază*, una dintre enzimele care induc fosforilarea inițială a glucozei după pătrunderea acesteia prin difuziune în celulele hepatice. După fosforilare, glucoza este *temporar* blocată în interiorul hepatocitelor deoarece glucoza fosforilată nu poate traversa în sens invers membrana celulară.
3. Insulina stimulează și acțiunea enzimelor care induc sinteza de glicogen, în special a *glicogen sintetazei*, enzimă responsabilă de polimerizarea unităților monozaharidice cu formarea moleculelor de glicogen.
4. Efectul final al tuturor acestor acțiuni este creșterea cantității de glicogen de la nivel hepatic. Glicogenul poate constitui până la 5-6% din masa hepatică, ceea ce este echivalent cu aproape 100 grame de glicogen depozitat în ficat.

Glucoza este eliberată din ficat între mese. Când glicemia începe să scadă și ajunge la niveluri mici între mese, sunt inițiate mai multe procese al căror efect este eliberarea glucozei din ficat înapoi în circulație:

1. Scăderea glicemiei determină reducerea secreției pancreatice de insulină.
2. Lipsa de insulină are efecte inverse celor prezentate anterior referitor la depozitele de glicogen, determinând în special întreruperea sintezei hepatice de glicogen și împiedicarea captării suplimentare a glucozei în celulele hepatice.
3. Lipsa de insulină (alături de creșterea nivelurilor de glucagon, după cum va fi explicat în cele ce urmează)

activează enzima numită *fosforilază*, care induce scindarea glicogenului în *glucozo-fosfat*.

4. Enzima *glucozo-fosfatază*, inhibată anterior de insulină, devine activă în absența insulinei și determină scindarea radicalului fosfat din molecula de glucoză, fiind astfel permisă difuziunea glucozei libere înapoi în circulație.

Astfel, ficatul înlătură glucoza din sânge când aceasta este prezentă în exces după ingestia de alimente și o eliberează înapoi în sânge în perioada interprandială, când glicemia scade. În mod normal, aproximativ 60% din glucoza din alimente este depozitată în acest fel în ficat și eliberată ulterior în circulație.

Insulina stimulează conversia excesului de glucoză în acizi grași și inhibă gluconeogeneza hepatică. Atunci când cantitatea de glucoză care pătrunde în celulele hepatice depășește capacitatea acestora de depozitare sub formă de glicogen sau de utilizare pentru metabolismul local hepatocitar, *insulina stimulează conversia excesului de glucoză în acizi grași.* Aceștia sunt înglobați ulterior sub formă de trigliceride în lipoproteine cu densitate foarte mică (VLDL) și transportați sub această formă pe cale circulatorie către țesutul adipos, unde sunt depozitați ca lipide.

De asemenea, insulina *inhibă gluconeogeneza* în principal prin reducerea cantităților și funcțiilor enzimelor hepatice necesare procesului de gluconeogeneză. Totuși, efectul se datorează parțial și acțiunii insulinei de a reduce eliberarea aminoacizilor din mușchi și alte țesuturi extrahepatice, diminuând astfel disponibilitatea acestor precursori necesari pentru gluconeogeneză. Acest mecanism va fi discutat ulterior, odată cu prezentarea efectelor insulinei asupra metabolismului proteic.

Lipsa efectelor insulinei asupra captării și a utilizării glucozei la nivel cerebral

Creierul diferă de majoritatea celorlalte țesuturi din organism prin faptul că insulina are la acest nivel un efect minor asupra captării sau utilizării glucozei. *Majoritatea celulelor cerebrale sunt însă permeabile pentru glucoză pe care o pot utiliza fără contribuția insulinei.*

Celulele cerebrale diferă de celelalte celule din organism și prin faptul că în mod normal utilizează glucoza ca sursă de energie, iar alte substraturi energetice, precum lipidele, pot fi folosite numai cu mare dificultate. Așadar, este esențial ca nivelul glicemiei să fie menținut în permanență peste o valoare critică, aceasta fiind una dintre cele mai importante funcții ale mecanismului de reglare a glicemiei. Atunci când glicemia scade prea mult și ajunge la valori cuprinse între 20 și 50 mg/100 ml, apar simptome de *șoc hipoglicemic*, caracterizate prin iritabilitate nervoasă progresivă urmată de leșin, convulsii și chiar comă.

Efectele insulinei asupra metabolismului glucidic din alte celule

Insulina stimulează transportul intracelular și utilizarea glucozei de către majoritatea celulelor organismului (cu excepția celulelor cerebrale, după cum s-a precizat anterior) în aceeași manieră în care influențează și transportul și utilizarea glucozei la nivelul celulelor musculare. Transportul glucozei în celulele adipoase are în principal rolul de a furniza substratul necesar pentru sinteza fragmentului glicerolic al moleculelor de lipide. Astfel, în acest mod indirect, insulina stimulează depunerile de lipide în celulele adipoase.

EFECTELE INSULINEI ASUPRA METABOLISMULUI LIPIDIC

Deși nu sunt la fel de evidente ca efectele imediate asupra metabolismului glucidic, efectele insulinei asupra metabolismului lipidic sunt, pe termen lung, la fel de importante. *Deficiența de insulină* are un efect dramatic pe termen lung deoarece conduce la ateroscleroză severă, care constituie o cauză frecventă a sindroamelor coronariene acute, accidentelor vasculare cerebrale și a altor accidente vasculare. Pentru început vor fi prezentate efectele acute ale insulinei asupra metabolismului lipidic.

Insulina stimulează sinteza și depozitarea lipidelor

Insulina are câteva efecte care conduc la depozitarea lipidelor sub formă de țesut adipos. În primul rând, insulina stimulează utilizarea glucozei în majoritatea țesuturilor organismului, ceea ce reduce în mod automat utilizarea lipidelor, acesta fiind un mecanism de „crutare a lipidelor". Totodată, insulina stimulează sinteza de acizi grași, mai ales atunci când ingestia de glucide depășește capacitatea de utilizare imediată pentru obținerea de energie, acesta fiind substratul sintezei lipidice. Procesul de sinteză se desfășoară aproape în totalitate în celulele hepatice, iar acizii grași sunt ulterior transportați prin intermediul lipoproteinelor sangvine în adipocite unde vor fi depozitați. Următorii factori stimulează sinteza hepatică de acizi grași:

1. *Insulina stimulează transportul glucozei în celulele hepatice.* Când concentrația de glicogen ajunge la niveluri de 5-6%, sinteza suplimentară de glicogen este inhibată. Întreaga cantitate de glucoză care continuă să pătrundă în hepatocite va fi utilizată pentru sinteza de lipide. Glucoza este inițial scindată în piruvat pe calea glicolitică, iar piruvatul este convertit ulterior în acetil-coenzima A (acetil-CoA), care reprezintă substratul necesar sintezei de acizi grași.
2. *Dacă există cantități excesive de glucoză utilizate pentru producerea de energie, în ciclul acidului citric se formează în exces ioni de citrat și izocitrat.* Acești ioni au un efect direct de activare a *acetil-CoA carboxilazei*, enzima necesară carboxilării acetil-CoA pentru formarea de *malonil-CoA*, prima etapă în sinteza acizilor grași.
3. *Majoritatea acizilor grași sunt sintetizați în ficat și utilizați pentru producerea de trigliceride*, principala formă de depozitare a lipidelor. Acestea sunt eliberate din celulele hepatice în sânge sub formă de lipoproteine.

Insulina activează *lipoprotein lipaza* din peretele capilarelor țesutului gras, care scindează trigliceridele în acizi grași, proces necesar pentru ca aceștia să poată pătrunde în adipocite, unde vor fi transformați din nou în trigliceride și depozitați sub această formă.

Rolul insulinei în depozitarea lipidelor în adipocite. Insulina are alte două efecte esențiale necesare pentru depozitarea lipidelor în celulele adipoase:

1. *Insulina inhibă activitatea lipazei hormon-sensibile.* Lipaza este enzima care induce hidroliza trigliceridelor deja depozitate în celulele adipoase. Prin urmare, eliberarea acizilor grași din țesutul adipos în circulație este inhibată.
2. *Insulina stimulează transportul glucozei prin membrana celulară a adipocitelor* în același mod în care facilitează transportul glucozei în celulele musculare. O parte din glucoză va fi utilizată pentru sinteza unor cantități mici de acizi grași și, mai important, pentru sinteza unor cantități mari de α-glicerol fosfat. Această substanță furnizează *glicerolul* care se combină cu acizii grași formând trigliceridele, care sunt forma de depozit a lipidelor în celulele adipoase. Prin urmare, când insulina nu este disponibilă, chiar și depozitarea cantităților mari de acizi grași transportați de la nivel hepatic sub formă de lipoproteine este aproape suprimată.

Deficitul de insulină amplifică utilizarea lipidelor pentru producerea de energie

Toate etapele degradării lipidelor și ale utilizării lor în scop energetic sunt mult accelerate în absența insulinei. Acest proces are loc în mod normal între mese, când secreția de insulină este minimă, dar este amplificat la maxim când secreția de insulină este aproape nulă. Efectele rezultate în urma acestor modificări sunt descrise în cele ce urmează.

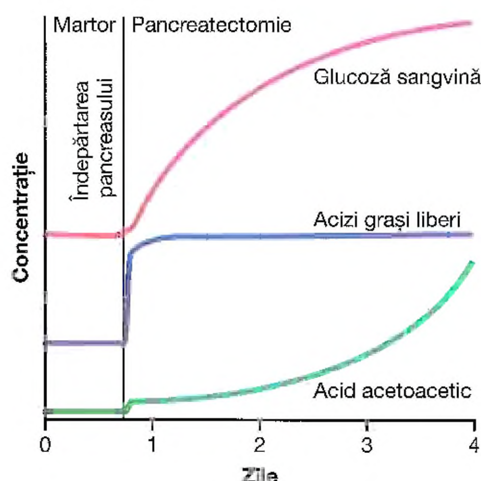


Figura 79-5. Efectul îndepărtării pancreasului asupra glicemiei, concentrațiilor plasmatice ale acizilor grași liberi și acidului acetoacetic.

Deficitul de insulină determină lipoliza grăsimilor din depozite și eliberarea acizilor grași liberi. În lipsa insulinei, toate efectele sale menționate anterior care induc depozitarea lipidelor sunt inversate. Cea mai importantă consecință este faptul că *lipaza* adipocitară *sensibilă la acțiunea insulinei* este intens activată. Aceasta determină hidroliza trigliceridelor depozitate, cu eliberarea unor cantități mari de acizi grași și glicerol în sângele circulant. Ca urmare, după câteva minute concentrațiile plasmatice ale acizilor grași liberi încep să crească. Acești acizi grași liberi devin substratul energetic principal utilizat în practic toate țesuturile organismului cu excepția creierului.

Figura 79-5 prezintă efectul deficitului de insulină asupra concentrațiilor plasmatice ale acizilor grași liberi, glucozei și acidului acetoacetic. Se observă că aproape imediat după excizia pancreasului, concentrația plasmatică a acizilor grași liberi începe să crească, chiar mai rapid decât glicemia.

Deficitul de insulină determină creșterea concentrațiilor plasmatice ale colesterolului și fosfolipidelor. Excesul de acizi grași din plasmă asociat deficitului de insulină stimulează de asemenea conversia hepatică a unora dintre acizii grași în fosfolipide și colesterol, doi dintre principalii produși ai metabolismului lipidic. Aceste două substanțe, împreună cu surplusul de trigliceride sintetizate în același timp în ficat, sunt eliberate ulterior în sânge sub formă de lipoproteine. În absența insulinei, nivelul lipoproteinelor plasmatice crește uneori de trei ori față de nivelul normal, determinând concentrații ale lipidelor plasmatice care ating câteva procente, în locul valorii normale de 0,6%. Această concentrație crescută a lipidelor – în special nivelul crescut al colesterolului – favorizează dezvoltarea aterosclerozei la pacienții cu diabet zaharat sever.

Utilizarea excesivă a lipidelor în lipsa insulinei determină cetoză și acidoză. Deficitul de insulină determină și formarea unor cantități excesive de *acid acetoacetic* în celulele hepatice. Explicația este următoarea: în absența insulinei, dar în prezența unui surplus de acizi grași în celulele hepatice, mecanismul de transport al carnitinei utilizat pentru transportul acizilor grași în mitocondrii suferă un proces de activare progresivă. În interiorul mitocondriilor, beta-oxidarea acizilor grași se va desfășura ulterior cu repeziciune, determinând eliberarea unor cantități extrem de mari de acetil-CoA. O mare parte a acetil-CoA va fi apoi condensată, formând acid acetoacetic, care va fi eliberat în sângele circulant. Cea mai mare parte a acidului acetoacetic ajunge în celulele periferice, unde este din nou convertit în acetil-CoA și utilizat în maniera obișnuită pentru producerea de energie.

În același timp, absența insulinei inhibă și utilizarea acidului acetoacetic în țesuturile periferice. Astfel, cantitatea de acid acetic eliberată din celulele hepatice este atât de mare, încât nu poate fi metabolizată în totalitate de către țesuturi. După cum se observă în **Figura 79-5**, concentrația acidului acetoacetic va crește în primele zile după încetarea

secreției de insulină, ajungând uneori la niveluri de 10 mEq/L sau mai mari, ceea ce reprezintă o formă severă de acidoză metabolică.

După cum a fost explicat în Capitolul 69, o parte din acidul acetoacetic este convertită în acid β-hidroxibutiric și *acetonă*. Aceste două substanțe, împreună cu acidul acetoacetic, poartă numele de *corpi cetonici*, iar prezența lor în cantități crescute în circulație se numește *cetoză*. Ulterior va fi prezentată modalitatea prin care, în diabetul zaharat sever, acidul acetoacetic și acidul β-hidroxibutiric pot determina *acidoză severă* și *comă*, ce pot conduce la deces.

EFECTUL INSULINEI ASUPRA METABOLISMULUI PROTEIC ȘI ASUPRA CREȘTERII

Insulina stimulează sinteza și depozitarea proteinelor

Timp de câteva ore după ingestia unei mese, în sângele circulant sunt disponibile cantități mari de substanțe nutritive, astfel încât proteinele, glucidele și lipidele vor fi depozitate; pentru desfășurarea acestui proces este necesară prezența insulinei. Mecanismul prin care insulina induce formarea rezervelor de proteine nu este la fel de bine înțeles precum cel al depozitării glucidelor și lipidelor. Unele dintre principii sunt următoarele:

1. *Insulina stimulează transportul multor aminoacizi în celule.* Printre aminoacizii cel mai frecvent transportați se numără *valina, leucina, izoleucina, tirozina* și *fenilalanina*. Astfel, ca și hormonul de creștere, insulina are capacitatea de a stimula captarea intracelulară a aminoacizilor. Totuși, aminoacizii implicați nu sunt întotdeauna aceiași.
2. *Insulina accelerează translația ARN-ului mesager*, determinând astfel formarea de noi proteine. Într-un mod încă neexplicat, insulina „declanșează" mecanismul ribozomal. În absența insulinei, ribozomii își încetează pur și simplu activitatea, ca și cum insulina ar opera un mecanism de tip „închis-deschis".
3 Pe parcursul unei perioade mai lungi de timp, *insulina amplifică și rata de transcripție a unor secvențe genice de ADN selectate* în nucleii celulari, determinând astfel formarea unor cantități crescute de ARN și creșterea sintezei proteice – sunt stimulate în special enzimele necesare pentru formarea depozitelor de glucide, lipide și proteine.
4. *Insulina inhibă catabolismul proteinelor*, reducând astfel rata eliberării de aminoacizi din celule, în special din celulele musculare. Aceasta este probabil rezultatul capacității insulinei de a încetini degradarea normală a proteinelor în lizozomii celulari.
5. *În ficat, insulina reduce rata gluconeogenezei* prin inhibarea enzimelor care promovează gluconeogeneza. Deoarece aminoacizii plasmatici reprezintă substraturile utilizate cel mai des pentru sinteza de glucoză prin gluconeogeneză, această suprimare a gluconeogenezei va determina conservarea aminoacizilor în rezervele de proteine ale organismului.

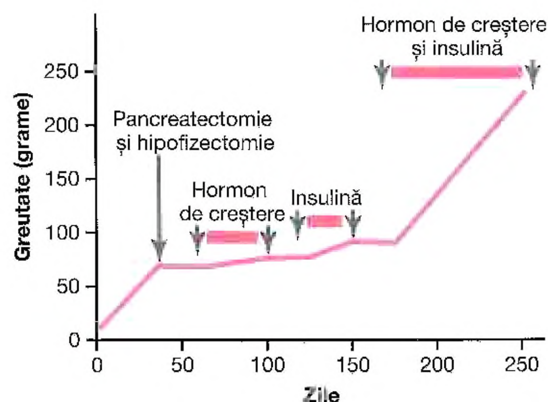


Figura 79-6. Efectul hormonului de creștere, al insulinei și al asocierii hormonului de creștere cu insulina asupra creșterii la un șobolan cu pancreatectomie și hipofizectomie.

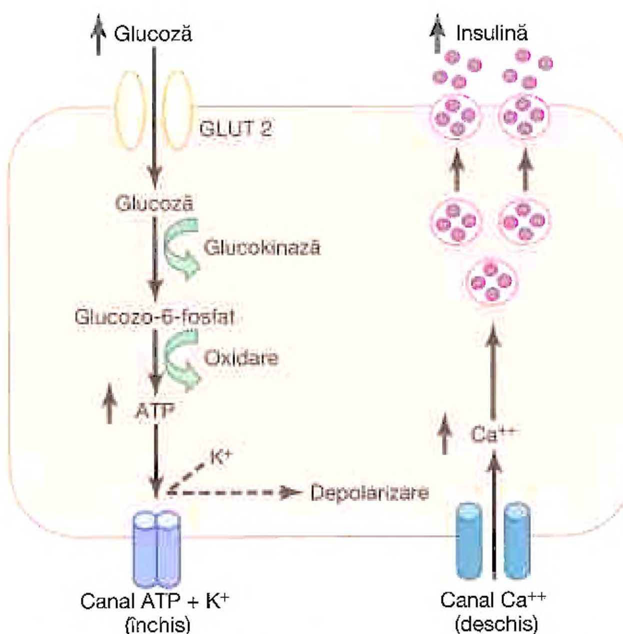


Figura 79-7. Principalele mecanisme ale stimulării de către glucoză a secreției de insulină din celulele beta pancreatice. GLUT, transportorul glucozei.

În concluzie, insulina stimulează sinteza de proteine și împiedică degradarea acestora.

Deficitul de insulină induce o depleție proteică și creșterea concentrației plasmatice de aminoacizi

În absența insulinei, practic toate mecanismele de depozitare a proteinelor încetează. Catabolismul proteic este amplificat, sinteza de proteine este oprită, iar în plasmă sunt eliberate cantități mari de aminoacizi. Concentrația plasmatică a aminoacizilor crește considerabil, iar surplusul de aminoacizi este utilizat fie ca sursă directă de energie, fie ca substrat

pentru gluconeogeneză. Degradarea aminoacizilor determină și creșterea excreției de uree în urină. Consecința este o depleție proteică importantă, care constituie una dintre cele mai grave efecte ale diabetului zaharat decompensat. Această tulburare poate induce slăbiciune extremă, dar și tulburări ale funcțiilor diferitelor organe.

Insulina și hormonul de creștere interacționează sinergic pentru promovarea creșterii

Deoarece este necesară pentru sinteza de proteine, insulina este la fel de importantă în procesul de creștere ca și hormonul de creștere. Acest lucru este demonstrat în **Figura 79-6,** care ilustrează faptul că la un șobolan cu pancreatectomie și hipofizectomie experimentală creșterea este aproape absentă. Mai mult, administrarea pe rând a hormonului de creștere sau a insulinei nu induce creșterea. Totuși, asocierea acestor doi hormoni determină o creștere dramatică. Astfel, se pare că cei doi hormoni acționează sinergic pentru stimularea creșterii, fiecare îndeplinind o funcție specifică, distinctă de a celuilalt. Necesitatea prezenței ambilor hormoni se datorează în mică parte și faptului că fiecare dintre ei stimulează captarea intracelulară a unor categorii diferite de aminoacizi, toți aceștia fiind necesari pentru o creștere adecvată.

MECANISMUL DE SECREȚIE A INSULINEI

Figura 79-7 prezintă cele mai importante mecanisme celulare ale secreției de insulină a celulelor beta pancreatice ca răspuns la creșterea concentrațiilor sangvine ale glucozei, care este principalul reglator al secreției de insulină. Celulele beta prezintă un număr mare de *transportori ai glucozei* care permit un influx al glucozei cu o rată proporțională cu concentrația sangvină, cât timp aceasta se află în intervalul fiziologic. Odată ajunsă în celulă, glucoza este fosforilată la glucozo-6-fosfat sub acțiunea *glucokinazei.* Acest proces de fosforilare pare să fie etapa limitantă de viteză din metabolismul glucozei în celula beta și este considerat principalul mecanism de percepție și ajustare a cantității de insulină secretată, în funcție de nivelurile glicemiei.

În etapa următoare, glucozo-6-fosfatul este oxidat până la formarea de adenozin trifosfat (ATP), care inhibă *canalele de potasiu sensibile la ATP* ale celulei. Închiderea canalelor de potasiu induce depolarizarea membranei celulare, cu deschiderea *canalelor de calciu voltaj-dependente,* sensibile la modificările încărcării electrice membranare. Urmează un influx al calciului care stimulează fuzionarea veziculelor cu insulină din citoplasmă cu membrana celulară și secreția insulinei în spațiul extracelular prin *exocitoză.*

Există și alte substanțe nutritive, precum anumiți aminoacizi, care pot fi metabolizate în celulele beta, amplificând nivelurile intracelulare de ATP și stimulând secreția de insulină. Unii hormoni, printre care glucagonul, peptidul insulinotrop dependent de glucoză (peptidul inhibitor gastric) și acetilcolina, determină creșterea nivelurilor intracelulare ale calciului prin intermediul altor căi de semnalizare și potențează efectul glucozei, dar nu au efecte importante asupra secreției de insulină în absența glucozei. Alți hormoni, precum somatostatina și norepinefrina (ce acționează prin activarea receptorilor α-adrenergici), inhibă exocitoza moleculelor de insulină.

Derivații de sulfoniluree stimulează secreția de insulină prin legarea de canalele de potasiu sensibile la ATP și blocarea activității lor. În consecință se produce un efect de depolarizare care declanșează secreția de insulină, motiv pentru care aceste medicamente sunt utile în stimularea secreției de insulină la pacienții cu diabet zaharat tip 2, după cum va fi discutat ulterior. **Tabelul 79-1** prezintă pe scurt unii dintre factorii care pot crește sau reduce secreția de insulină.

Tabelul 79-1 Factori și afecțiuni care cresc sau reduc secreția de insulină

Amplifică secreția de insulină	Reduc secreția de insulină
Creșterea glicemiei	Scăderea glicemiei
Creșterea concentrației sangvine a acizilor grași liberi	Postul alimentar
Creșterea concentrației sangvine a aminoacizilor	Somatostatina
Hormonii gastrointestinali (gastrina, colecistokinina, secretina, peptidul inhibitor gastric)	Activitate α-adrenergică
Glucagonul, hormonul de creștere, cortizolul	Leptina
Stimularea parasimpatică, acetilcolina	
Stimularea β-adrenergică	
Rezistența la insulină; obezitatea	
Derivați de sulfoniluree (gliburid, tolbutamidă)	

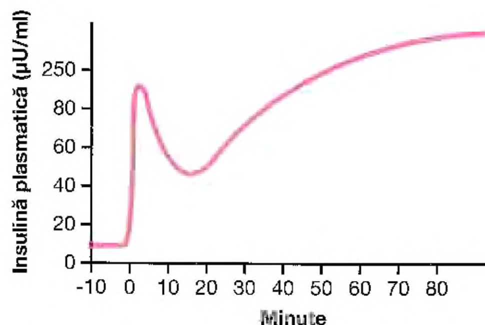


Figura 79-8. Creșterea concentrației plasmatice a insulinei după o creștere bruscă a glicemiei până la valori de două-trei ori mai mari decât nivelul normal. Se observă o creștere inițială bruscă a concentrației insulinei, urmată de o creștere întârziată și persistentă a acesteia, după 15-20 minute.

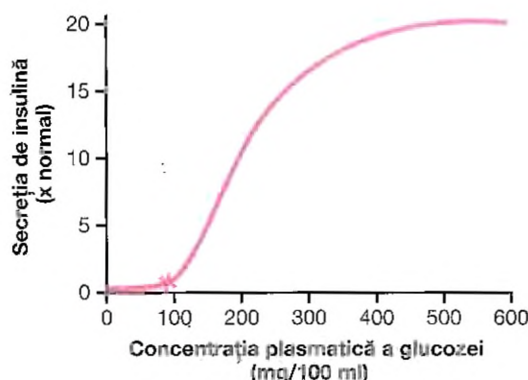


Figura 79-9. O estimare a secreției de insulină pentru diferite valori ale glicemiei.

REGLAREA SECREȚIEI DE INSULINĂ

În trecut se considera că secreția de insulină este reglată aproape în totalitate de concentrația sangvină a glucozei. Totuși, pe măsură ce s-au acumulat noi cunoștințe legate de efectele metabolice ale insulinei asupra metabolismului proteic și lipidic, a devenit evident faptul că aminoacizii, precum și alți factori, joacă de asemenea roluri importante în reglarea secreției de insulină (a se vedea **Tabelul 79-1**).

Creșterea glicemiei stimulează secreția de insulină. La valorile normale ale glicemiei *à jeun* de 80-90 mg/100 ml, rata secreției de insulină este minimă – de ordinul a 25 ng/min/kg greutate corporală, nivel la care activitatea fiziologică este minimă. Dacă glicemia crește brusc la un nivel de două-trei ori mai mare decât cel normal și se menține la acest nivel ridicat, secreția de insulină crește marcat, în două etape, după cum se poate observa din modificările concentrației plasmatice a insulinei din **Figura 79-8.**

1. Concentrația plasmatică a insulinei crește de aproape 10 ori în primele 3-5 minute după creșterea bruscă a glicemiei. Aceasta este urmarea eliberării imediate a insulinei preformate din celulele beta ale insulelor Langerhans. Totuși, această rată inițială înaltă a secreției nu se menține; concentrația de insulină se va reduce, înjumătățindu-se în următoarele 5-10 minute.
2. După o perioadă de aproximativ 15 minute, secreția de insulină crește din nou și atinge un nou platou în 2-3 ore, de această dată rata de secreție fiind chiar mai mare decât în faza inițială. Această secreție este determinată atât de eliberarea suplimentară a insulinei preformate, cât și de activarea sistemului enzimatic implicat în sinteza și eliberarea unor cantități noi de insulină din celule.

Relația de feedback între valorile glicemiei și rata de secreție a insulinei. Pe măsură ce valorile glicemiei depășesc 100 mg/100 ml de sânge, rata secreției de insulină se accelerează, atingând valori de 10-25 de ori mai mari decât cele normale, la niveluri ale glicemiei cuprinse între 400 și 600 mg/100 ml, după cum se observă în **Figura 79-9.** Astfel, creșterea secreției de insulină indusă de stimuli glucidici este dramatică atât prin rapiditatea cu care se instalează, cât și prin nivelurile extrem de mari atinse. Mai mult, întreruperea secreției de insulină se realizează aproape la fel de brusc, după 3-5 minute de la revenirea la normal a nivelului glicemiei.

Acest răspuns al secreției de insulină la creșterea nivelului glicemiei reprezintă un mecanism de feedback extrem de important în reglarea concentrațiilor sangvine ale glucozei. Cu alte cuvinte, orice creștere a glicemiei induce amplificarea secreției de insulină, iar la rândul său insulina va accelera rata de transport a glucozei în ficat, mușchi și alte celule, efectul fiind restabilirea valorilor normale ale concentrației sangvine a glucozei.

Alți factori care stimulează secreția de insulină

Aminoacizii. Unii aminoacizi au un efect de stimulare a secreției de insulină similar valorilor crescute ale glicemiei. Cei mai eficienți din acest punct de vedere sunt *arginina* și *lizina*. Acțiunea lor asupra secreției de insulină diferă de cea a glucozei prin următoarele: administrarea de aminoacizi în absența unei creșteri a valorilor glicemiei determină numai o creștere ușoară a secreției de insulină. Totuși, atunci când sunt administrați într-un moment în care și concentrația sangvină a glucozei este crescută, secreția de insulină indusă de glucoză poate fi chiar dublată de prezența aminoacizilor în exces. Prin urmare, *aminoacizii sunt un puternic potențator al efectului glucozei de stimulare a secreției de insulină.*

Amplificarea secreției de insulină de către aminoacizi este importantă, deoarece insulina stimulează transportul aminoacizilor în celule, precum și sinteza intracelulară de proteine. Așadar, insulina este importantă pentru utilizarea adecvată a surplusului de aminoacizi, în aceeași măsură în care este importantă pentru utilizarea glucidelor.

Hormonii gastrointestinali. Mai mulți hormoni gastrointestinali importanți – *gastrina, secretina, colecistokinina, peptidul glucagon-like 1 (GLP-1)* și *peptidul insulinotrop dependent de glucoză (GIP)* – induc o stimulare moderată a secreției de insulină. Doi dintre acești hormoni, GLP-1 și GIP, par a avea cel mai puternic efect și sunt adesea numiți *incretine* deoarece amplifică rata de eliberare a insulinei din celulele beta pancreatice ca răspuns la creșterea glicemiei. De asemenea, acești hormoni inhibă secreția de glucagon din celulele alfa ale insulelor Langerhans.

Acești hormoni sunt eliberați în tractul gastrointestinal după ingestia de alimente. Ei vor determina o creștere „anticipată" a insulinemiei, ca etapă pregătitoare pentru absorbția ulterioară a glucozei și a aminoacizilor din alimente. Hormonii gastrointestinal acționează în general în același fel ca și aminoacizii, amplificând sensibilitatea răspunsului insulinic la creșterea nivelurilor glicemiei; sub acțiunea lor, rata de secreție a insulinei devine aproape dublă pe măsură ce nivelurile sangvine ale glucozei cresc. După cum va fi discutat ulterior în acest capitol, pentru tratamentul diabetului zaharat au fost create câteva medicamente care au acțiune similară incretinelor sau amplifică acțiunile incretinelor.

Alți hormoni și sistemul nervos autonom. Alți hormoni care fie amplifică direct secreția de insulină, fie potențează stimulul glicemic asupra acesteia sunt *glucagonul*, *hormonul de creștere*, *cortizolul* și, într-o măsură mai mică, *progesteronul* și *estrogenii*. Importanța efectelor stimulatoare ale acestor hormoni constă în faptul că hipersecreția prelungită a oricăruia dintre ei poate conduce uneori la suprasolicitarea celulelor beta ale insulelor Langerhans, crescând astfel riscul de apariție a diabetului zaharat. Într-adevăr, diabetul zaharat se dezvoltă adesea la persoanele care primesc tratament cu unii dintre acești hormoni, în doze farmacologice crescute. Diabetul zaharat este foarte frecvent la pacienții cu gigantism sau cu acromegalie care prezintă tumori secretante hormon de creștere, precum și la persoanele cu hipersecreție suprarenaliană de glucocorticoizi.

Insulele pancreatice prezintă o bogată inervație simpatică și parasimpatică. Stimularea fibrelor nervoase parasimpatice poate amplifica secreția de insulină în condiții de hiperglicemie, iar stimularea fibrelor nervoase simpatice reduce secreția de insulină în hipoglicemie. Se presupune că nivelurile glicemiei pot fi percepute de neuroni specializați din hipotalamus și trunchiul cerebral, precum și de celule sensibile la glucoză din organe precum ficatul.

ROLUL INSULINEI (ȘI AL ALTOR HORMONI) ÎN „ALTERNANȚA" ÎNTRE METABOLISMUL GLUCIDIC ȘI CEL LIPIDIC

Din discuția anterioară este evident faptul că insulina stimulează utilizarea glucidelor în scop energetic și inhibă utilizarea lipidelor. Dimpotrivă, lipsa insulinei determină utilizarea în principal a lipidelor în detrimentul glucidelor, în toate țesuturile cu excepția țesutului cerebral. Mai mult, semnalul principal care controlează acest mecanism de „alternanță" este concentrația sangvină a glucozei. Atunci când nivelul glicemiei este scăzut, secreția de insulină este inhibată, iar pentru producerea de energie vor fi utilizate aproape în exclusivitate lipidele, în toate țesuturile cu excepția creierului. Atunci când nivelul glicemiei este crescut, secreția de insulină este stimulată și în locul lipidelor vor fi utilizate glucidele. Surplusul de glucoză sangvină va fi depozitat sub formă de glicogen hepatic, lipide hepatice și glicogen muscular. Prin urmare, unul dintre cele mai importante roluri funcționale ale insulinei în organism este de a controla care dintre aceste două substanțe nutritive va fi utilizată de celule într-un anumit moment pentru producerea de energie.

Se cunosc cel puțin alți patru hormoni care au de asemenea roluri importante în acest mecanism de „alternanță": *hormonul de creștere* secretat de hipofiza anterioară, *cortizolul* produs de corticosuprarenală, *epinefrina* sintetizată în medulosuprarenală și *glucagonul* secretat de celulele alfa ale insulelor Langerhans pancreatice. Glucagonul va fi prezentat în următoarea secțiune a acestui capitol. Atât hormonul de creștere cât și cortizolul sunt secretați ca răspuns la hipoglicemie, și ambii inhibă utilizarea celulară a glucozei, stimulând utilizarea lipidelor. Totuși, efectele acestor doi hormoni se instalează lent, necesitând de obicei mai multe ore până la manifestarea lor deplină.

Epinefrina este deosebit de importantă în creșterea concentrațiilor plasmatice ale glucozei în perioadele de stres, în care sistemul nervos simpatic este stimulat. Totuși, epinefrina acționează diferit de ceilalți hormoni prin faptul că ea determină în același timp și creșterea concentrației plasmatice a acizilor grași. Mecanismele acestor acțiuni sunt următoarele: (1) epinefrina are un efect puternic de stimulare a glicogenolizei hepatice, determinând astfel eliberarea în sânge a unor cantități mari de glucoză în câteva minute, și (2) epinefrina are și un efect lipolitic direct asupra adipocitelor prin activarea lipazei hormon-sensibile din țesutul adipos, fapt ce determină creșterea marcată a concentrației sangvine a acizilor grași. Din punct de vedere cantitativ, efectul asupra concentrației acizilor grași este mult mai pronunțat decât efectul de creștere a glicemiei. Prin urmare, epinefrina potențează în principal utilizarea lipidelor în situațiile stresante precum efortul fizic, șocul circulator și anxietatea.

GLUCAGONUL ȘI EFECTELE ACESTUIA

Glucagonul, un hormon secretat de *celulele alfa* ale insulelor Langerhans atunci când nivelurile glicemiei scad, are mai multe efecte diametral opuse celor induse de insulină. Cel mai important dintre aceste efecte constă în creșterea concentrației sangvine a glucozei, efect opus celui indus de insulină.

Ca și insulina, glucagonul este un polipeptid de dimensiuni mari. Are o greutate moleculară de 3485 și este alcătuit dintr-un lanț de 29 de aminoacizi. Injectarea de glucagon purificat la un animal va avea un puternic efect *hiperglicemiant*. O cantitate de glucagon de numai 1 μg/kg poate induce o creștere a glicemiei cu aproximativ 20 mg/100 ml de sânge (o amplificare cu 25%) în aproximativ 20 de minute. Din acest motiv, glucagonul este numit *hormonul hiperglicemiant*.

EFECTELE ASUPRA METABOLISMULUI GLUCOZEI

Principalele efecte ale glucagonului asupra metabolismului glucozei sunt (1) scindarea glicogenului hepatic (*glicogenoliză*) și (2) stimularea *gluconeogenezei* hepatice. Ambele efecte determină creșterea marcată a disponibilității glucozei la nivelul celorlalte organe ale corpului.

Glucagonul induce glicogenoliză și creșterea glicemiei

Cel mai dramatic efect al glucagonului este capacitatea de a induce glicogenoliza hepatică, proces care va fi urmat în câteva minute de creșterea concentrației sangvine a glucozei. Acest efect apare datorită următoarei succesiuni complexe de evenimente:

1. Glucagonul activează *adenilat ciclaza* din membrana celulelor hepatice,
2. Care determină formarea de *adenozin monofosfat ciclic,*
3. Care activează *proteina reglatoare a protein kinazei,*
4. Care activează *protein kinaza,*
5. Care activează *kinaza fosforilazei b,*
6. Care transformă *fosforilaza b* în *fosforilaza a,*
7. Care stimulează degradarea glicogenului în glucozo-1-fosfat,
8. Care va suferi un proces de defosforilare, iar glucoza va fi eliberată din celulele hepatice.

Această succesiune de evenimente este extrem de importantă din mai multe motive. În primul rând, este una dintre cele mai studiate acțiuni de *mesager secund* ale adenozin monofosfatului ciclic. În al doilea rând, este un exemplu de sistem de reacții în cascadă în care *fiecare component este produs în cantități mai mari decât cel precedent.* În consecință, reprezintă un puternic sistem de *amplificare.* Acest tip de mecanism de amplificare este larg răspândit în organism, fiind utilizat pentru controlul majorității sistemelor metabolice celulare și determinând adesea amplificarea de milioane de ori a răspunsului. Se explică astfel modul în care *numai câteva micrograme de glucagon pot determina dublarea nivelului glicemiei sau creșteri mai mari, într-un interval de câteva minute.*

Perfuziile cu glucagon administrate timp de aproximativ 4 ore pot determina o glicogenoliză hepatică atât de intens, încât induc depleția tuturor depozitelor hepatice de glicogen.

Glucagonul amplifică gluconeogeneza

Chiar și după ce toate rezervele hepatice de glicogen au fost epuizate sub influența glucagonului, continuarea administrării în perfuzie a acestui hormon determină menținerea hiperglicemiei. Aceasta este urmarea efectului glucagonului de amplificare a ratei de captare a aminoacizilor la nivel hepatic și ulterior a transformării în glucoză a unei mari părți a acestora prin gluconeogeneză. Acest efect se realizează prin activarea a numeroase enzime necesare pentru transportul aminoacizilor și pentru gluconeogeneză, în special prin activarea sistemului enzimatic implicat în conversia piruvatului în fosfoenolpiruvat, o etapă limitantă de viteză în procesul de gluconeogeneză.

Alte efecte ale glucagonului

Majoritatea celorlalte efecte ale glucagonului se instalează numai atunci când nivelurile sale sangvine depășesc semnificativ valoarea maximă normală. Probabil cel mai important efect al glucagonului este de *activare a lipazei adipocitare,* care disponibilizează cantități mari de acizi grași, ce vor putea fi utilizate de către sistemele energetice ale organismului. Totodată, glucagonul inhibă depozitarea trigliceridelor la nivel hepatic, fapt ce împiedică acțiunea ficatului de înlăturare a acizilor grași din circulație; această acțiune a glucagonului furnizează o cantitate suplimentară de acizi grași, care poate fi utilizată în celelalte țesuturi ale organismului.

La concentrații foarte mari, glucagonul (1) crește debitul sangvin în anumite țesuturi, în special în rinichi; (2) stimulează secreția biliară; și (3) inhibă secreția acidă gastrică. Aceste efecte ale glucagonului au probabil o importanță mult mai redusă în fiziologia normală a organismului comparativ cu efectele sale asupra metabolismului glucozei.

REGLAREA SECREȚIEI DE GLUCAGON

Creșterea glicemiei inhibă secreția de glucagon. Concentrația sangvină a glucozei este de departe cel mai puternic factor de reglare a secreției de glucagon. Trebuie menționat însă faptul că *efectul variațiilor glicemiei asupra secreției de glucagon este exact opusul celui exercitat asupra secreției de insulină.*

Acest lucru este demonstrat în **Figura 79-10**, care arată că o *scădere* a concentrației sangvine a glucozei de la valoarea normală à jeun de 90 mg/100 ml sânge la valori de hipoglicemie determină o creștere de câteva ori a concentrației plasmatice a glucagonului. Invers, o creștere a nivelului glucozei sangvine până la valori care caracterizează hiperglicemia induce o scădere a nivelului plasmatic al glucagonului. Astfel, în hipoglicemie, glucagonul este secretat în cantități foarte mari; el stimulează intens eliberarea glucozei din ficat, având astfel un rol important în mecanismul de corectare a hipoglicemiei.

Nivelurile crescute de aminoacizi plasmatici stimulează secreția de glucagon. Concentrațiile sangvine crescute de aminoacizi, care apar după o masă cu un conținut bogat în proteine (mai ales aminoacizii *alanină* și *arginină*), *stimulează* secreția de glucagon. Acesta este același efect pe care aminoacizii îl exercită asupra secreției de insulină. Astfel, în acest caz, acțiunile glucagonului și insulinei nu sunt opuse. Importanța stimulării de către aminoacizi a secreției de glucagon este aceea că glucagonul va promova ulterior conversia rapidă a aminoacizilor în glucoză, astfel încât la nivelul țesuturilor vor fi disponibile cantități suplimentare de glucoză.

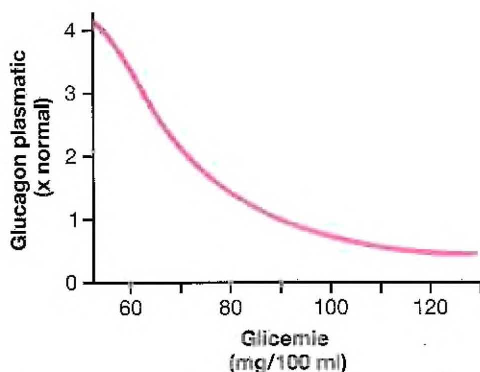


Figura 79-10. O estimare a concentrațiilor plasmatice ale glucagonului la diferite valori ale glicemiei.

Efortul fizic stimulează secreția de glucagon. În timpul efortului fizic extenuant, concentrația sangvină a glucagonului crește de patru până la cinci ori. Cauza acestei modificări nu este complet elucidată, deoarece nivelurile glicemiei nu sunt întotdeauna scăzute. Un efect benefic al glucagonului este acela că previne scăderea glicemiei.

Unul dintre factorii care ar putea determina stimularea secreției de glucagon în timpul efortului fizic este nivelul crescut al aminoacizilor circulanți. Alți factori, precum stimularea β-adrenergică a insulelor Langerhans, ar putea juca de asemenea un rol.

Somatostatina inhibă secreția de glucagon și de insulină

Celulele delta ale insulelor Langerhans secretă hormonul *somatostatină*, un polipeptid alcătuit din 14 aminoacizi, care are un timp de înjumătățire în circulație extrem de scurt, de numai 3 minute. Aproape toți factorii implicați în ingestia alimentelor stimulează secreția de somatostatină. Printre acești factori se numără (1) creșterea glicemiei, (2) creșterea concentrației aminoacizilor, (3) creșterea concentrației de acizi grași și (4) creșterea concentrației mai multor hormoni gastrointestinali eliberați din tractul gastrointestinal superior ca răspuns la ingestia de alimente.

La rândul său, somatostatina are mai multe efecte inhibitorii:

1. Somatostatina acționează local chiar la nivelul celulelor Langerhans, inhibând atât secreția de insulină, cât și secreția de glucagon.
2. Somatostatina reduce motilitatea stomacului, a duodenului și a vezicii biliare.
3. Somatostatina reduce atât procesele de secreție cât și pe cele de absorbție la nivelul tractului gastrointestinal.

După sumarizarea tuturor acestor acțiuni, s-a sugerat că principalul rol al somatostatinei este de a prelungi intervalul de timp în care substanțele nutritive din alimente sunt asimilate în circulație. În același timp, efectul somatostatinei de inhibare a secrețiilor de insulină și glucagon încetinește utilizarea tisulară a substanțelor nutritive absorbite, prevenind în acest fel epuizarea rapidă a acestora și mărind durata de timp în care acestea sunt disponibile.

Trebuie reamintit faptul că somatostatina este identică din punct de vedere chimic cu *hormonul de inhibare a hormonului de creștere*, care este secretat de către hipotalamus și inhibă secreția hormonului de creștere din hipofiza anterioară.

REZUMAT AL REGLĂRII GLICEMIEI

La o normală persoană, nivelul glicemiei este reglat cu mare precizie, fiind cuprins de obicei între 80 și 90 mg/100 ml sânge, în cazul unei probe recoltate dimineața, pe stomacul gol, înainte de micul dejun. Această valoare crește la 120-140 mg/100 ml în prima oră după masă, dar sistemele de feedback care controlează glicemia determină revenirea rapidă a acesteia la valorile normale, de obicei într-un interval de 2 ore de la ultima absorbție de glucide. În schimb, în perioadele de post alimentar prelungit, funcția de gluconeogeneză a ficatului este cea care furnizează glucoza necesară menținerii unui nivel adecvat al glicemiei.

Mecanismele prin care se realizează acest control strict au fost prezentate în acest capitol și pot fi rezumate după cum urmează:

1. *Ficatul are rolul unui important sistem de tamponare a valorilor glicemiei.* Cu alte cuvinte, atunci când glicemia atinge valori crescute după ingestia de alimente, iar rata secreției de insulină este la rândul ei accelerată, până la două treimi din glucoza absorbită din intestin este aproape imediat depozitată la nivel hepatic, sub formă de glicogen. Ulterior, în următoarele ore, când concentrația sangvină a glucozei și secreția de insulină se reduc, ficatul va elibera glucoza în circulație. În acest fel, ficatul atenuează fluctuațiile glicemiei la aproximativ o treime din nivelul pe care acestea l-ar avea în lipsa mecanismului descris. De altfel, la pacienții cu afecțiuni hepatice severe, menținerea valorilor glicemiei într-un interval acceptabil devine aproape imposibilă.
2. *Atât insulina, cât și glucagonul acționează prin mecanisme de feedback pentru menținerea unor valori normale ale glicemiei.* Atunci când concentrațiile sangvine ale glucozei cresc prea mult, amplificarea consecutivă a secreției de insulină determină scăderea glicemiei către valorile normale. Dimpotrivă, o reducere a concentrațiilor sangvine ale glucozei stimulează secreția de glucagon; acesta va acționa apoi în direcție opusă, crescând nivelul glicemiei până la valoarea normală. În majoritatea situațiilor fiziologice, mecanismul de feedback al insulinei este mai important decât cel al glucagonului, însă în perioadele de post alimentar prelungit sau în cazul utilizării excesive a glucozei în timpul efortului fizic sau în alte situații stresante, mecanismele glucagonului devin la fel de importante.
3. În hipoglicemia severă, scăderea concentrației sangvine a glucozei exercită un efect direct asupra hipotalamusului, de stimulare a sistemului nervos simpatic. Epinefrina secretată de glandele suprarenale determină amplificarea suplimentară a eliberării glucozei din ficat, care previne apariția hipoglicemiei severe.
4. Într-un interval de câteva ore sau zile, atât hormonul de creștere cât și cortizolul sunt secretați ca răspuns la hipoglicemia prelungită. Ambii hormoni reduc rata de utilizare a glucozei de către majoritatea celulelor din organism, stimulând în schimb utilizarea lipidelor. Acest mecanism contribuie de asemenea la restabilirea valorilor normale ale glicemiei.

Importanța reglării glicemiei. Se poate pune întrebarea: „De ce este atât de importantă menținerea unor concentrații constante ale glucozei în sânge, având în vedere că majoritatea țesuturilor pot trece, în absența glucozei, la utilizarea lipidelor și proteinelor pentru producerea de energie?" Răspunsul constă în faptul că glucoza este singura substanță nutritivă care poate fi utilizată în mod normal în cantități suficiente de *creier, retină* și *epiteliul germinal al gonadelor* pentru asigurarea necesarului energetic. Prin urmare, este importantă menținerea concentrației sangvine a glucozei la un nivel adecvat pentru a asigura nutriția acestor țesuturi.

Cea mai mare parte a glucozei formată prin gluconeogeneză în perioada interprandială este utilizată în cadrul proceselor metabolice ale țesutului cerebral. Este important ca pancreasul să nu secrete insulină în aceste perioade; în caz contrar, cantitățile limitate de glucoză disponibile ar fi utilizate de către mușchi și alte țesuturi periferice, privând creierul de sursele nutritive.

De asemenea, este important ca nivelul glicemiei să nu crească prea mult din mai multe motive:

1. Glucoza poate exercita o presiune osmotică mare la nivelul lichidului extracelular, iar o creștere a concentrației sangvine a glucozei la valori foarte mari poate determina deshidratare celulară severă.
2. Un nivel extrem de mare al glicemiei determină pierderea de glucoză prin urină.
3. Pierderea de glucoză prin urină induce diureză osmotică, ce poate conduce la depleția hidroelectrolitică a organismului.
4. Creșterile prelungite ale glicemiei pot produce leziuni la nivelul a numeroase țesuturi, în special la nivelul vaselor de sânge. Leziunile vasculare asociate cu diabetul zaharat necontrolat determină creșterea riscului de sindroame coronariene acute, accident vascular cerebral, insuficiență renală și cecitate.

Diabetul zaharat

Diabetul zaharat este un sindrom caracterizat prin perturbări ale metabolismului glucidic, lipidic și proteic, cauzat fie de un deficit de secreție a insulinei, fie de o scădere a sensibilității țesuturilor la acțiunea insulinei. Există două tipuri principale de diabet zaharat:

1. *Diabetul zaharat tip 1*, numit și *diabet zaharat insulino-dependent*, este cauzat de absența secreției de insulină.
2. *Diabetul zaharat tip 2*, numit și *diabet zaharat non-insulino-dependent*, apare inițial ca urmare a scăderii sensibilității țesuturilor țintă la efectele metabolice ale insulinei. Această reducere a sensibilității la insulină este numită adesea *rezistență la insulină*.

În ambele tipuri de diabet zaharat este afectat metabolismul principalelor principii alimentare. Principalul efect al deficitului de insulină sau al rezistenței la insulină asupra metabolismului glucozei este împiedicarea captării și utilizării eficiente a glucozei de către majoritatea celulelor organismului, cu excepția țesutului cerebral. În consecință, nivelurile glicemiei vor crește, utilizarea de către celule a glucozei scade treptat, iar utilizarea lipidelor și proteinelor va fi accelerată.

Diabetul zaharat de tip 1 – deficit al producției de insulină în celulele beta ale pancreasului

Leziunile celulelor beta ale pancreasului sau bolile care afectează producția de insulină pot conduce la apariția diabetului zaharat de tip 1. *Infecțiile virale* sau *afecțiunile autoimune* ar putea fi implicate în distrugerea celulelor beta în cazul multor pacienți cu diabet zaharat de tip 1, cu toate că și ereditatea joacă un rol major în determinarea susceptibilității celulelor beta la leziunile care apar în urma acestor agresiuni. În unele cazuri, poate exista o predispoziție ereditară pentru degenerarea celulelor beta chiar și în absența infecțiilor virale sau a bolilor autoimune.

Diabetul zaharat de tip 1 debutează în general în jurul vârstei de 14 ani (în Statele Unite ale Americii) și din această cauză este adesea numit *diabet zaharat juvenil*. Totuși, diabetul zaharat de tip 1 poate să apară la orice vârstă, inclusiv la vârsta adultă, ca o consecință a afecțiunilor care determină distrugerea celulelor beta pancreatice. Diabetul zaharat de tip 1 se poate instala brusc, într-un interval de câteva zile sau săptămâni, având trei consecințe majore: (1) creșterea glicemiei, (2) amplificarea utilizării lipidelor pentru producerea de energie și pentru sinteza colesterolului la nivel hepatic, și (3) depleția de proteine a organismului. Diabetul zaharat de tip 1 se întâlnește la aproximativ 5-10% dintre pacienții cu diabet zaharat.

Valorile glicemiei ating niveluri foarte mari în diabetul zaharat. Absența insulinei reduce eficacitatea utilizării periferice a glucozei și amplifică producția de glucoză, astfel încât glicemia atinge valori între 300 și 1200 mg/100 ml. Aceste niveluri foarte mari ale glicemiei determină numeroase efecte în toate țesuturile organismului.

Creșterea glicemiei conduce la pierderea glucozei prin urină. Valorile crescute ale glicemiei determină filtrarea în tubii renali a unei cantități de glucoză mai mari decât cea care poate fi reabsorbită, iar excesul de glucoză se va elimina prin urină. Pierderea de glucoză prin urină apare de obicei atunci când concentrațiile sangvine ale glucozei depășesc 180 mg/100 ml, aceasta fiind considerată valoarea „prag" pentru apariția glucozei în urină. Când glicemia atinge valori de 300-500 mg/100 ml – valori obișnuite la pacienții cu diabet zaharat sever netratat – prin urină se pot pierde zilnic peste 100 de grame de glucoză.

Creșterile glicemiei determină deshidratare. Nivelurile extrem de mari ale glicemiei (care ajung uneori de 8-10 ori mai mari decât valorile normale la pacienții cu diabet sever netratat) pot determina deshidratare celulară severă în tot organismul. Deshidratarea este cauzată parțial de incapacitatea glucozei de a traversa cu ușurință porii membranei celulare, astfel încât creșterea presiunii osmotice în lichidul extracelular determină transferul osmotic al apei în afara celulei.

Pe lângă efectul direct de deshidratare celulară indus de excesul de glucoză, pierderea glucozei în urină determină *diureză osmotică* – cu alte cuvinte, efectul osmotic exercitat de glucoză la nivelul tubilor renali determină scăderea marcată a reabsorbției tubulare de lichide. Efectul global

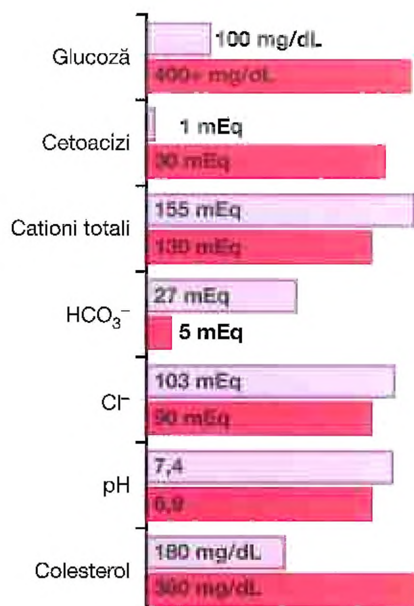


Figura 79-11. Modificările constituenților sangvini în coma diabetică; sunt prezentate valorile normale (*coloanele mov*) și valorile din coma diabetică (*coloanele roșii*).

este pierderea masivă de lichide prin urină, ceea ce conduce la deshidratarea spațiului extracelular, care la rândul său va induce deshidratarea spațiului intracelular. Astfel, *poliuria* (excreția excesivă de urină), *deshidratarea intra- și extracelulară* și *setea* permanentă reprezintă simptomele clasice ale diabetului zaharat.

Hiperglicemia persistentă cronică determină leziuni tisulare. Valorile înalte persistente ale glicemiei determină anomalii funcționale ale vaselor de sânge din numeroase țesuturi ale organismului, urmate de modificări structurale care vor afecta debitul sangvin la nivel tisular. Consecința este creșterea riscului de sindroame coronariene acute, accident vascular cerebral, insuficiență renală, retinopatie și cecitate, precum și ischemie și cangrenă a membrelor.

Hiperglicemia cronică determină de asemenea afectarea multor altor țesuturi. De exemplu, *neuropatia periferică*, ce constituie o disfuncție a nervilor periferici, și *disfuncția sistemului nervos autonom* reprezintă complicații frecvente ale diabetului zaharat cronic, necontrolat. Aceste modificări pot determina tulburări ale reflexelor cardiovasculare, afectarea controlului vezical, diminuarea sensibilității la nivelul membrelor și alte simptome caracteristice afectării nervilor periferici.

Mecanismele exacte care determină apariția leziunilor tisulare în diabetul zaharat nu sunt complet elucidate, dar implică probabil numeroasele efecte induse de concentrațiile sangvine crescute ale glucozei și de alte tulburări metabolice asupra proteinelor din celulele endoteliale și din celulele musculare netede vasculare, precum și asupra altor țesuturi. În plus, *hipertensiunea arterială*, secundară afectării renale, și *ateroscleroza*, secundară anomaliilor metabolismului lipidic, apar adesea la pacienții cu diabet zaharat și accelerează leziunile tisulare induse de nivelurile crescute ale glicemiei.

Tabelul 79-2 Unele cauze ale rezistenței la insulină

- Obezitatea/excesul ponderal (în special excesul de țesut adipos visceral)
- Excesul de glucocorticoizi (sindromul Cushing sau terapia steroidiană)
- Excesul de hormon de creștere (acromegalia)
- Sarcina, diabetul gestațional
- Sindromul ovarelor polichistice
- Lipodistrofia (dobândită sau genetică; asociată cu acumularea de lipide în ficat)
- Autoanticorpi împotriva receptorului pentru insulină
- Mutații ale receptorului pentru insulină
- Mutații ale receptorului γ de activare a proliferării peroxizomilor (PPARγ)
- Mutații care induc obezitate genetică (e.g., mutații ale receptorului pentru melanocortină)

Hemocromatoza (afecțiune ereditară care determină acumularea de fier în țesuturi)

Diabetul zaharat intensifică utilizarea lipidelor și induce acidoză metabolică. Trecerea de la metabolizarea glucidelor la metabolizarea preferențială a lipidelor, caracteristică diabetului zaharat, crește eliberarea în plasmă a cetoacizilor, precum acidul acetoacetic și acidul β-hidroxibutiric, cu o viteză mai mare decât cea cu care aceștia pot fi preluați și oxidați de către țesuturi. Prin urmare, se instalează *acidoză metabolică* indusă de excesul de cetoacizi, care în combinație cu deshidratarea cauzată de eliminarea crescută de urină, poate determina acidoză severă. Aceasta va fi urmată în scurt timp de *comă diabetică* și deces dacă nu se instituie prompt tratament cu cantități mari de insulină.

Toate mecanismele fiziologice de compensare care apar în mod obișnuit în acidoza metabolică sunt întâlnite și în acidoza diabetică. Unul dintre ele este *respirația rapidă și profundă*, care produce o eliminare crescută a dioxidului de carbon; acest lucru va conduce la tamponarea acidozei, dar și la depleția rezervelor de bicarbonat ale lichidului extracelular. Rinichii vor compensa acidoza prin scăderea excreției de bicarbonat și producerea unor cantități noi de bicarbonat pentru refacerea rezervelor din lichidul extracelular.

Deși acidoza extremă se instalează numai în cele mai severe cazuri de diabet zaharat necontrolat, atunci când pH-ul sangvin scade sub valoarea de 7,0, *coma acidotică* și decesul pot surveni în câteva ore. Modificările globale ale electroliților sangvini care apar ca urmare a acidozei diabetice severe sunt prezentate în **Figura 79-11.**

Metabolizarea excesului de lipide la nivel hepatic, perioade îndelungate de timp, determină apariția în circulație a unor cantități mari de colesterol și stimulează depunerea de colesterol în pereții arteriali. Aceasta va conduce la *arterioscleroză* severă și alte leziuni vasculare, după cum s-a discutat anterior.

Diabetul zaharat determină depleția proteinelor din organism. Incapacitatea de a utiliza glucoza pentru producerea de energie conduce la amplificarea utilizării și

la scăderea depozitelor de proteine și lipide. Prin urmare, un pacient cu diabet zaharat sever, netratat, va prezenta scădere ponderală rapidă și *astenie* (lipsă de putere) în pofida unui aport alimentar crescut (*polifagie*). În absența tratamentului, aceste tulburări metabolice pot determina emacierea rapidă și decesul în decurs de câteva săptămâni.

Diabetul zaharat de tip 2 – rezistența la efectele metabolice ale insulinei

Diabetul zaharat de tip 2 este mult mai frecvent întâlnit decât diabetul zaharat de tip 1, aproximativ 90-95% din pacienții cu diabet zaharat prezentând această formă. În majoritatea cazurilor, debutul diabetului zaharat de tip 2 are loc după vârsta de 30 de ani, frecvent între 50 și 60 de ani, iar afecțiunea se instalează treptat. Prin urmare, această afecțiune este adesea numită *diabet zaharat cu debut la vârsta adultă*. Cu toate acestea, în ultimii ani s-a constatat o creștere constantă a numărului de pacienți tineri, unii dintre ei cu vârsta mai mică de 20 de ani, diagnosticați cu diabet zaharat de tip 2. Această tendință pare a fi corelată în special cu creșterea prevalenței *obezității, care este cel mai important factor de risc pentru diabetul zaharat de tip 2* atât la copii cât și la adulți.

Obezitatea, rezistența la insulină și „sindromul metabolic" preced de obicei apariția diabetului zaharat de tip 2. Spre deosebire de diabetul zaharat de tip 1, diabetul zaharat de tip 2 se asociază cu o *creștere* a concentrațiilor plasmatice ale insulinei (*hiperinsulinemie*). Aceasta apare ca un răspuns compensator al celulelor beta pancreatice la *rezistența la insulină*, diminuarea sensibilității țesuturilor țintă la efectele metabolice ale insulinei. Scăderea sensibilității la insulină afectează utilizarea și depozitarea glucidelor, determinând creșterea nivelurilor glicemiei și stimulând o amplificare compensatorie a secreției de insulină.

Apariția rezistenței la insulină și afectarea metabolismului glucozei este în general un proces treptat, care începe cu creșterea în greutate și apariția obezității. Totuși, mecanismul care leagă obezitatea de rezistența la insulină este încă neclar. Unele studii au sugerat faptul că la pacienții cu obezitate ar exista un număr mai redus de receptori pentru insulină decât la persoanele normoponderale, în special la nivelul mușchilor scheletici, ficatului și țesutului adipos. Totuși, în cele mai multe cazuri, rezistența la insulină pare a fi determinată de anomalii ale căilor de semnalizare care leagă activarea receptorilor de numeroasele efecte celulare. Perturbarea căilor de semnalizare a insulinei pare a fi strâns legată de efectele toxice ale acumulării de lipide în țesuturi precum mușchiul scheletic și ficatul, secundar creșterii excesive în greutate.

Rezistența la insulină este o componentă a unei cascade de afecțiuni care este adesea numită *„sindrom metabolic"*. Printre caracteristicile sindromului metabolic se numără: (1) obezitatea, în special depunerea de țesut adipos la nivel abdominal; (2) rezistența la insulină; (3) hiperglicemia à jeun; (4) dislipidemii, precum creșterea nivelului sangvin al trigliceridelor și scăderea HLD-colesterolului (colesterolul legat de lipoproteine cu densitate mare); și (5) hipertensiunea arterială. Toate aceste componente ale sindromului metabolic sunt strâns corelate cu acumularea excesivă de țesut adipos în cavitatea abdominală, în jurul organelor viscerale.

Tabelul 79-3 Caracteristicile clinice ale pacienților cu diabet zaharat de tip 2

Trăsătură	DZ tip 1	DZ tip 2
Vârsta la debut	În general <20 de ani	În general >30 de ani
Greutatea corporală	Scăzută sau normală	Obezitate viscerală
Insulina plasmatică	Scăzută sau absentă	Inițial normală sau crescută
Glucagonul plasmatic	Crescut, poate fi suprimat	Crescut, rezistent la supresie
Glucoza plasmatică	Crescută	Crescută
Sensibilitatea la insulină	Normală	Scăzută
Terapie	Insulină	Scădere ponderală, tiazolidindione, metformin, derivați de sulfoniluree, insulină

Rolul rezistenței la insulină în apariția unora dintre componentele sindromului metabolic nu este foarte clar, deși este cert că rezistența la insulină reprezintă principala cauză a creșterii nivelurilor glicemiei. O complicație importantă a sindromului metabolic este boala cardiovasculară, ce include ateroscleroza și afectarea consecutivă a diferitelor organe din corp. Unele dintre tulburările metabolice asociate sindromului metabolic reprezintă factori de risc pentru boala cardiovasculară, iar rezistența la insulină predispune la dezvoltarea diabetului zaharat de tip 2, care este o cauză majoră de afecțiuni cardiovasculare.

Alți factori care pot determina rezistență la insulină și diabet zaharat de tip 2. Deși majoritatea pacienților cu diabet zaharat de tip 2 sunt obezi sau prezintă o acumulare excesivă de țesut adipos visceral, rezistența severă la insulină și diabetul zaharat de tip 2 pot să apară și în urma altor afecțiuni dobândite sau genetice care afectează semnalizarea insulinică la nivelul țesuturilor periferice (**Tabelul 79-2**).

De exemplu, *sindromul ovarelor polichistice (SOPC)* se asociază cu o creștere marcată a producției de androgeni ovarieni și cu rezistență la insulină. SOPC este una dintre cele mai frecvente afecțiuni endocrine întâlnite la femei, afectând aproximativ 6% din femeile aflate la vârstă reproductivă. Cu toate că patogenia acestui sindrom nu este foarte clară, rezistența la insulină și hiperinsulinemia sunt constatate la aproximativ 80% din femeile afectate. Consecințele pe termen lung includ creșterea riscului pentru apariția diabetului zaharat de tip 2, a dislipidemiilor și a bolilor cardiovasculare.

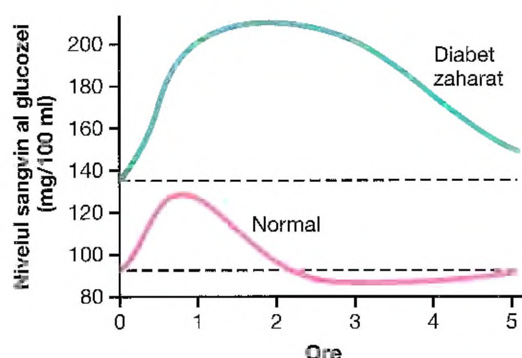


Figura 79-12. Curba toleranței la glucoză la o persoană normală și la o persoană cu diabet zaharat.

Hipersecreția de glucocorticoizi (sindromul Cushing) sau *de hormon de creștere (acromegalie)* determină de asemenea scăderea sensibilității diferitelor țesuturi la efectele metabolice ale insulinei și pot conduce la apariția diabetului zaharat. Cauzele genetice ale obezității și rezistenței la insulină, dacă sunt suficient de severe, pot determina de asemenea apariția diabetului zaharat de tip 2 și a altor componente ale sindromului metabolic, inclusiv a afecțiunilor cardiovasculare.

Dezvoltarea diabetului zaharat de tip 2 ca urmare a rezistenței persistente la insulină. În cazul unei rezistențe persistente și severe la insulină, nivelurile crescute ale insulinei nu vor mai fi suficiente pentru a menține o concentrație sangvină normală a glucozei. În consecință, în stadiile inițiale ale bolii se constată o hiperglicemie moderată după ingestia de glucide.

În stadiile mai avansate ale diabetului zaharat de tip 2, celulele beta pancreatice devin „suprasolicitate" și nu mai pot sintetiza o cantitate adecvată de insulină pentru a împiedica agravarea hiperglicemiei, în special după ingestia unor alimente bogate în glucide.

Unele persoane cu obezitate nu vor dezvolta niciodată diabet zaharat manifest clinic deși prezintă o rezistență marcată la insulină și valori ale glicemiei mai mari decât nivelul normal după ingestia de alimente; se pare că pancreasul acestor persoane sintetizează o cantitate suficientă de insulină pentru a împiedica apariția unor anomalii mai severe ale metabolismului glucozei. La alte persoane cu obezitate însă, secreția unor cantități extrem de mari de insulină sau efectele nocive asupra pancreasului ale factorilor asociați cu acumulare de lipide conduc la epuizarea treptată a pancreasului, iar pacientul dezvoltă diabet zaharat manifest. Unele studii au sugerat că factorii genetici joacă un rol important în selectarea acelor pacienți al căror pancreas poate susține timp de mulți ani o secreție crescută de insulină, pentru a evita anomaliile severe ale metabolismului glucozei care caracterizează diabetul zaharat de tip 2.

În multe cazuri, diabetul zaharat de tip 2 poate fi tratat eficient, cel puțin în stadiile inițiale, prin exercițiu fizic, restricție calorică și scădere ponderală, administrarea insulinei exogene nefiind necesară. Medicamentele care cresc sensibilitatea la insulină, precum *tiazolidindionele*, medicamentele care inhibă sinteza hepatică de glucoză, precum *metforminul*, sau medicamentele care induc o eliberare suplimentară de insulină din pancreas, precum derivații de *sulfoniluree*, pot fi de asemenea utilizate. Cu toate acestea, în stadiile mai avansate ale diabetului zaharat de tip 2, administrarea de insulină devine de obicei necesară pentru controlul nivelurilor glicemiei.

De asemenea, pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2 au fost dezvoltate medicamente cu acțiune similară incretinei GLP-1. Aceste medicamente amplifică secreția de insulină și sunt folosite de obicei în asociere cu alte medicamente antidiabetice. O altă abordare terapeutică are la bază inhibarea enzimei *dipeptidil peptidază 4 (DPP-4)*, care inactivează GLP-1 și GIP. Prin blocarea activității DPP-4, efectele de tip incretină ale GLP-1 și GIP pot fi prelungite, ceea ce conduce la creșterea secreției de insulină și ameliorarea controlului glicemic.

Aspecte fiziologice ale diagnosticului diabetului zaharat

Tabelul 79-3 compară câteva dintre trăsăturile clinice ale diabetului zaharat de tip 1 și ale celui de tip 2. Metodele obișnuite de diagnosticare a diabetului zaharat se bazează pe diferite teste chimice efectuate în sânge sau în urină.

Glucoza urinară. Pentru determinarea cantității de glucoză pierdută prin urină pot fi utilizate teste simple de cabinet, sau investigații de laborator mai complexe. În general, o persoană normală pierde prin urină cantități de glucoză nedetectabile, în timp ce un pacient cu diabet zaharat pierde cantități de glucoză mai mici sau mai mari, în funcție de severitatea bolii și de aportul de glucide.

Glicemia à jeun și nivelurile insulinei. Nivelul normal al glicemiei dimineața devreme, înainte de masă, este cuprins între 80 și 90 mg/100 ml, iar limita superioară a normalului este considerată a fi 110 mg/100 ml. Un nivel al glicemiei à jeun care depășește această valoare indică adesea prezența diabetului zaharat sau cel puțin o rezistență marcată la insulină.

La persoanele cu diabet zaharat de tip 1, nivelurile plasmatice ale insulinei sunt extrem de scăzute sau nedetectabile, atât înainte de masă cât și după ingestia de alimente. În diabetul zaharat de tip 2, concentrația plasmatică a insulinei poate fi de câteva ori mai mare decât valoarea normală și se amplifică de obicei după ingestia unei doze standard de glucoză în cadrul testului oral de toleranță la glucoză (a se vedea paragraful următor).

Testul oral de toleranță la glucoză. După cum este demonstrat de curba inferioară din **Figura 79-12,** numită „curba toleranței la glucoză", ingestia à jeun de către o persoană normală a unui gram de glucoză per kilogram de masă corporală determină creșterea nivelului glicemiei de la valoarea de aproximativ 90 mg/100 ml până la 120-140 mg/100 ml, urmată de revenirea sub nivelul normal în aproximativ 2 ore.

La persoanele cu diabet zaharat, nivelul glicemiei à jeun depășește aproape întotdeauna valoarea de 110 mg/100 ml, fiind adesea mai mare de 140 mg/100 ml. În plus, rezultatele testului oral de toleranță la glucoză sunt aproape întotdeauna modificate. După ingestia de glucoză, acești pacienți prezintă o creștere a valorilor glicemiei mult mai mare

decât cea normală, după este demonstrat de curba superioară din **Figura 79-12**, iar glicemia va reveni către valoarea inițială numai după 4-6 ore; mai mult, nivelurile glicemiei nu vor scădea *sub* nivelul inițial. Această curbă descendentă lentă și absența scăderii valorilor glicemiei sub nivelul inițial demonstrează că (1) fie nu există creșterea normală a secreției de insulină după ingestia de glucoză, (2) fie există o scădere a sensibilității la insulină. Diagnosticul de diabet zaharat poate fi stabilit de obicei pe baza unei astfel de curbe, iar tipurile 1 și 2 de diabet zaharat pot fi diferențiate prin determinarea insulinei plasmatice, nivelul acesteia fiind scăzut sau nedetectabil în diabetul zaharat de tip 1 și crescut în diabetul zaharat de tip 2.

Respirația cu miros de acetonă. După cum a fost menționat în Capitolul 69, cantități mici din acidul acetoacetic din sânge, a cărui concentrație crește foarte mult în diabetul sever, sunt transformate în acetonă. Acetona este o substanță volatilă și se evaporă în aerul expirat. Prin urmare, diagnosticul de diabet zaharat tip 1 poate fi stabilit prin simpla sesizare a mirosului de acetonă din respirația unui pacient. De asemenea, cetoacizii pot fi detectați prin metode chimice în urină, nivelul acestora fiind util în determinarea severității diabetului. Însă în stadiile inițiale ale diabetului zaharat de tip 2 nu există o producție excesivă de cetoacizi. Totuși, când rezistența la insulină devine severă și utilizarea lipidelor în scop energetic crește marcat, nivelul cetoacizilor începe să crească și la pacienții cu diabet zaharat de tip 2.

Tratamentul diabetului zaharat

Tratamentul eficient al diabetului zaharat de tip 1 necesită administrarea unei cantități suficiente de insulină astfel încât metabolismul glucidic, lipidic și proteic să se desfășoare în condiții cât mai apropiate de cele normale. Insulina este disponibilă în mai multe forme. Insulina umană „regular" are o durată de acțiune între 3 și 8 ore, în timp ce celelalte tipuri de insulină (precipitată cu zinc sau cu alte derivate proteice) se absorb lent de la locul injectării și au prin urmare efecte cu durată între 10 și 48 de ore. În mod obișnuit, un pacient cu diabet zaharat de tip 1 sever va primi o singură doză zilnică dintr-o insulină cu durată lungă de acțiune, care să asigure stimularea globală a metabolismului glucidic în cursul zilei. Se vor administra apoi doze suplimentare de insulină regular în timpul zilei, în momentele în care glicemia tinde să crească (de exemplu, la mese). Astfel, fiecare pacient beneficiază de un tratament individualizat.

În trecut, insulina utilizată pentru tratament era extrasă din pancreasul animalelor. Insulina umană produsă prin procesul de recombinare a ADN-ului a devenit însă mai frecvent folosită, deoarece insulina de origine animală determină uneori imunizare și reacții de sensibilizare, fapt care a limitat foarte mult utilitatea acesteia.

La persoanele cu diabet zaharat de tip 2, dieta și exercițiul fizic sunt recomandate cu scopul de a induce scăderea ponderală și de a reduce rezistența la insulină. Dacă aceste metode nu produc rezultatul scontat, se pot administra medicamente care cresc sensibilitatea la insulină sau care stimulează producția de insulină a pancreasului, după cum a fost discutat anterior. Totuși, mulți pacienți vor necesita tratament cu insulină exogenă pentru a regla valorile glicemiei.

Relația între tratament și arterioscleroză. Din cauza hipertensiunii arteriale și a nivelurilor sangvine ridicate ale colesterolului și altor lipide, pacienții cu diabet zaharat dezvoltă, mult mai frecvent decât persoanele sănătoase, ateroscleroză, arterioscleroză, boală coronariană severă și multiple leziuni vasculare la nivelul microcirculației. Pacienții cu diabet zaharat insuficient controlat în copilărie prezintă un risc crescut de deces de cauză cardiacă la vârste tinere.

În perioada de început a tratamentului antidiabetic exista tendința de a reduce cât mai mult aportul de glucide din dietă, astfel încât necesarul de insulină să fie minim. Această strategie împiedica creșterea exagerată a glicemiei și atenua pierderile de glucoză prin urină, dar nu acționa asupra multora dintre tulburările metabolismului lipidic. Prin urmare, tendința actuală este de a permite pacientului să consume o cantitate aproape normală de glucide și de a administra o cantitate suficientă de insulină pentru metabolizarea acestor glucide. Această abordare reduce rata metabolismului lipidic și are ca efect scăderea nivelurilor sangvine crescute ale colesterolului.

Deoarece complicațiile diabetului, precum ateroscleroza, susceptibilitatea crescută la infecții, retinopatia diabetică, cataracta, hipertensiunea arterială și boala renală cronică sunt strâns asociate cu nivelul lipidelor sangvine, dar și cu nivelul glicemiei, majoritatea medicilor recomandă administrarea concomitentă de medicamente hipolipemiante pentru a preveni aceste tulburări.

Insulinomul – hiperinsulinismul

Deși producția excesivă de insulină este mult mai rar întâlnită decât diabetul zaharat, aceasta poate fi uneori cauzată de un adenom al celulelor Langerhans. Aproximativ 10-15% dintre aceste adenoame sunt maligne, iar metastazele pot fi prezente uneori în tot corpul, determinând o producție imensă de insulină atât la nivelul tumorii primare cât și al focarelor metastatice. Unii pacienți au necesitat administrarea unor cantități de glucoză de peste 1000 de grame în 24 de ore pentru a preveni hipoglicemia.

Șocul insulinic și hipoglicemia. După cum a fost subliniat anterior, necesarul energetic al sistemului nervos central este obținut din metabolizarea glucozei, iar acest proces nu necesită prezența insulinei. Totuși, dacă nivelurile ridicate ale insulinei induc scăderea marcată a glicemiei, se produce deprimarea metabolismului sistemului nervos central. În consecință, la pacienții cu tumori secretante de insulină sau la pacienții cu diabet zaharat care își administrează o doză prea mare de insulină, poate să apară un sindrom numit *șoc insulinic*, care se manifestă după cum urmează.

Pe măsură ce nivelul glicemiei ajunge în intervalul 50-70 mg/100 ml, excitabilitatea sistemului nervos central crește, deoarece acest grad de hipoglicemie sensibilizează activitatea neuronală. Uneori pot să apară diverse forme de halucinații, dar cel mai adesea pacientul prezintă nervozitate extremă, tremor generalizat și transpirații profuze. Dacă nivelul glicemiei scade la valori cuprinse între 20-50 mg/100 ml, pot apărea convulsii clonice și pierderea stării de conștiență. Dacă nivelul glicemiei continuă să scadă,

convulsiile încetează și se menține numai starea de comă. Uneori este dificilă diferențierea între coma diabetică produsă de acidoza indusă de absența insulinei și coma cauzată de hipoglicemia indusă de excesul de insulină. Respirația rapidă, profundă și cu miros de acetonă din coma diabetică nu este întâlnită în coma hipoglicemică.

Tratamentul adecvat al pacientului aflat în șoc sau comă hipoglicemică este administrarea rapidă a unor cantități mari de glucoză pe cale intravenoasă. Această manevră determină abolirea șocului într-un interval de câteva minute. De asemenea, administrarea glucagonului (sau a epinefrinei, care are o eficacitate mai redusă) poate induce glicogenoliză hepatică, urmată de creșterea extrem de rapidă a nivelului glicemiei. Dacă tratamentul nu este administrat imediat, leziunile neuronale la nivelul sistemului nervos central devin ireversibile.

Bibliografie

Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW: Type 1 diabetes. Lancet 383:69, 2014.

Bansal P, Wang Q: Insulin as a physiological modulator of glucagon secretion. Am J Physiol Endocrinol Metab 295:E751, 2008.

Bashan N, Kovsan J, Kachko I, et al: Positive and negative regulation of insulin signaling by reactive oxygen and nitrogen species. Physiol Rev 89:27, 2009.

Bryant NJ, Govers R, James DE: Regulated transport of the glucose transporter GLUT4. Nat Rev Mol Cell Biol 3:267, 2002.

Forbes JM, Cooper ME: Mechanisms of diabetic complications. Physiol Rev 93:137, 2013.

Hall JE, Summers RL, Brands MW, et al: Resistance to the metabolic actions of insulin and its role in hypertension. Am J Hypertens 7:772, 1994.

Holst JJ: The physiology of glucagon-like peptide 1. Physiol Rev 87:1409, 2007.

Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S: Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. Lancet 383:1068, 2014.

Konrad D, Wueest S: The gut-adipose-liver axis in the metabolic syndrome. Physiology (Bethesda) 29:304, 2014.

Leto D, Saltiel AR: Regulation of glucose transport by insulin: traffic control of GLUT4. Nat Rev Mol Cell Biol 13:383, 2012.

MacDonald PE, Rorsman P: The ins and outs of secretion from pancreatic beta-cells: control of single-vesicle exo- and endocytosis. Physiology (Bethesda) 22:113, 2007.

Morton GJ, Schwartz MW: Leptin and the central nervous system control of glucose metabolism. Physiol Rev 91:389, 2011.

Mussa BM, Verberne AJ: The dorsal motor nucleus of the vagus and regulation of pancreatic secretory function. Exp Physiol 98:25, 2013.

Perry RJ, Samuel VT, Petersen KF, Shulman GI: The role of hepatic lipids in hepatic insulin resistance and type 2 diabetes. Nature 510:84, 2014.

Richter EA, Hargreaves M: Exercise, GLUT4, and skeletal muscle glucose uptake. Physiol Rev 93:993, 2013.

Ruderman NB, Carling D, Prentki M, Cacicedo JM: AMPK, insulin resistance, and the metabolic syndrome. J Clin Invest 123:2764, 2013.

Samuel VT, Shulman GI: Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links. Cell 148:852, 2012.

Schwartz MW, Seeley RJ, Tschöp MH, et al: Cooperation between brain and islet in glucose homeostasis and diabetes. Nature 503:59, 2013.

Tchernof A, Després JP: Pathophysiology of human visceral obesity: an update. Physiol Rev 93:359, 2013.

Thorens B: Neural regulation of pancreatic islet cell mass and function. Diabetes Obes Metab 16(Suppl 1):87, 2014.

Unger RH, Cherrington AD: Glucagonocentric restructuring of diabetes: a pathophysiologic and therapeutic makeover. J Clin Invest 122:4, 2012.

Westermark P, Andersson A, Westermark GT: Islet amyloid polypeptide, islet amyloid, and diabetes mellitus. Physiol Rev 91:795, 2011.

Wright EM, Loo DD, Hirayama BA: Biology of human sodium glucose transporters. Physiol Rev 91:733, 2011.



Parathormonul, calcitonina, metabolismul fosfocalcic, vitamina D, oasele și dinții

Fiziologia metabolismului fosfocalcic, formarea oaselor și dinților și controlul exercitat de *vitamina D, parathormon (PTH)* și *calcitonină* sunt strâns corelate. De exemplu, concentrația ionilor de calciu din lichidul extracelular este determinată de raportul dintre absorbția intestinală a calciului, excreția renală de calciu și captarea și eliberarea calciului din oase, fiecare dintre aceste proces fiind reglat de hormonii menționați anterior. Deoarece homeostazia fosfatului și homeostazia calciului sunt strâns asociate, ele vor fi prezentate împreună în acest capitol.

PRINCIPIILE REGLĂRII CONCENTRAȚIILOR DE CALCIU ȘI FOSFAT DIN LICHIDUL EXTRACELULAR ȘI DIN PLASMĂ

Concentrația calciului din lichidul extracelular este reglată cu mare precizie; rareori apar creșteri sau scăderi cu mai mult de câteva procente față de valoarea normală de aproximativ 9,4 mg/dl, care echivalează cu 2,4 milimoli de calciu per litru. Această reglare exactă este esențială deoarece calciul joacă un rol major în multe procese fiziologice, printre care contracția mușchiului scheletic, a miocardului și a mușchiului neted, coagularea sângelui și transmiterea impulsurilor nervoase. Celulele excitabile, precum neuronii, sunt sensibile la modificările concentrațiilor ionilor de calciu, iar o creștere a calcemiei peste valoarea normală (*hipercalcemie*) determină o inhibiție progresivă a sistemului nervos, în timp ce scăderea concentrației calciului (*hipocalcemie*) induce o amplificare a excitabilității sistemului nervos.

O caracteristică importantă a reglării concentrației extracelulare a calciului constă în faptul că numai aproximativ 0,1% din cantitatea totală de calciu din organism se găsește în lichidul extracelular, aproximativ 1% se află în celule și organitele celulare, iar restul este depozitat în oase. Prin urmare, oasele joacă rolul unor imense depozite, care eliberează calciul atunci când concentrația acestuia din lichidul extracelular scade și depozitează calciul când acesta se află în exces.

Aproximativ 85% din cantitatea totală de fosfat din organism este depozitată în oase, 14-15% se găsește în celule și mai puțin de 1% se află în lichidul extracelular. Deși concentrația fosfatului din lichidul extracelular nu are o reglare la fel de precisă precum cea a calciului, fosfatul are funcții importante în organism și este controlat de mulți dintre factorii care reglează homeostazia calciului.

CALCIUL DIN PLASMĂ ȘI DIN LICHIDUL INTERSTIȚIAL

După cum se observă în **Figura 80-1**, calciul se găsește sub trei forme în plasmă: (1) aproximativ 41% din cantitatea totală de calciu (1 mmol/L) se combină cu proteinele plasmatice și, în această formă, nu poate traversa prin difuziune membrana capilară; (2) aproximativ 9% din calciu (0,2 mmol/L) poate traversa membrana capilară, dar se leagă de substanțe anionice din plasmă și lichidele interstițiale (de exemplu, citrat și fosfat) astfel încât nu este ionizat; și (3) restul de 50% din calciul plasmatic este într-o formă ionizată și are capacitatea de a difuza prin membrana capilară.

Astfel, concentrația normală a *ionilor* de calciu din plasmă și lichidele interstițiale este de aproximativ 1,2 mmol/L (sau 2,4 mEq/L, deoarece calciul este un ion bivalent), ceea ce reprezintă jumătate din concentrația plasmatică totală de calciu. Acest calciu ionic constituie forma cu rol important pentru majoritatea efectelor calciului, inclusiv cele asupra cordului, sistemului nervos și a formării osoase.

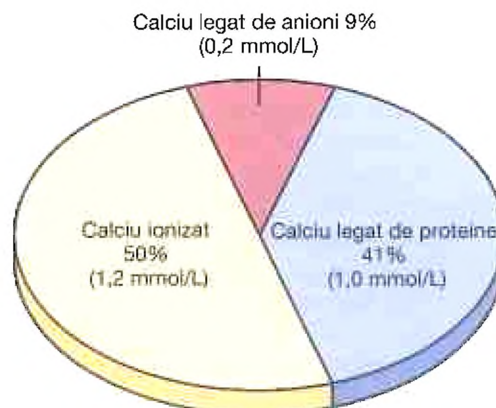


Figura 80-1. Distribuția în plasmă a calciului ionizat (Ca^{2+}), a calciului difuzibil dar neionizat, care formează complexe cu anionii, precum și a calciului nedifuzibil, legat de proteine.

FOSFATUL ANORGANIC DIN LICHIDUL EXTRACELULAR

Fosfatul anorganic din plasmă se găsește în două forme principale: $HPO_4^=$ și $H_2PO_4^-$. Concentrația $HPO_4^=$ este de aproximativ 1,05 mmol/L, iar concentrația $H_2PO_4^-$ este de aproximativ 0,26 mmol/L. Atunci când cantitatea totală de fosfat din lichidul extracelular crește, acest efect se reflectă în nivelul ambelor tipuri de ioni de fosfat. Mai mult, când pH-ul lichidului extracelular devine mai acid, există o creștere relativă a $H_2PO_4^-$ și o scădere a $HPO_4^=$, iar când pH-ul lichidului extracelular devine mai alcalin, modificările sunt în sens opus. Aceste raporturi au fost explicate cu ocazia prezentării echilibrului acido-bazic în Capitolul 31.

Deoarece este dificil de determinat chimic concentrațiile exacte de $HPO_4^=$ și $H_2PO_4^-$ din sânge, în mod obișnuit cantitatea totală de fosfat este exprimată ca număr de miligrame de *fosfor* per decilitru (100 ml) de sânge. Cantitatea totală de fosfor anorganic, reprezentată de ambii ioni de fosfat, este în medie de aproximativ 4 mg/dl, cu limite normale cuprinse între 3 și 4 mg/dl la adulți și între 4 și 5 mg/dl la copii.

EFECTELE FIZIOLOGICE ALE MODIFICĂRILOR CONCENTRAȚIILOR DE CALCIU ȘI FOSFAT DIN ORGANISM, ALTELE DECÂT CELE DE LA NIVELUL OSULUI

Modificările concentrațiilor de fosfat din lichidul extracelular, care pot varia de la valori sub nivelul normal până la valori de două-trei ori mai mari decât nivelul normal, nu au consecințe majore imediate. În schimb, chiar și creșteri sau scăderi ușoare ale concentrației ionilor de calciu din lichidul extracelular pot determina efecte fiziologice imediate extrem de importante. În plus, hipocalcemia sau hipofosfatemia cronică determină o reducere marcată a mineralizării osoase, după cum va fi explicat ulterior în acest capitol.

Hipocalcemia induce hiperexcitabilitatea sistemului nervos și tetanie. Atunci când concentrația ionilor de calciu din lichidul extracelular scade sub nivelul normal, excitabilitatea sistemului nervos crește progresiv, deoarece această modificare determină creșterea permeabilității membranei neuronale pentru ionii de sodiu, ceea ce permite inițierea rapidă a potențialelor de acțiune. La concentrații plasmatice ale ionilor de calciu cu aproximativ 50% mai mici decât cele normale, excitabilitatea fibrelor nervoase periferice este atât de crescută încât apar descărcări spontane, care inițiază impulsuri nervoase ce ajung la nivelul musculaturii scheletice periferice, inducând contracția musculară tetanică. Așadar, hipocalcemia este o cauză de tetanie. De asemenea, hipocalcemia poate determina uneori apariția convulsiilor ca urmare a efectului său de amplificare a excitabilității cerebrale.



Figura 80-2. Tetanie hipocalcemică a mâinii, numită și spasm carpopedal.

Figura 80-2 ilustrează tetania mâinii, care apare de obicei înainte ca fenomenul să se producă în alte regiuni ale corpului. Aspectul prezentat poartă numele de *spasm carpopedal.*

Tetania apare de obicei atunci când concentrația sangvină a calciului scade de la nivelul normal de 9,4 mg/dl la valori de aproximativ 6 mg/dl, adică numai cu 35% sub valorile normale ale calcemiei, tulburările fiind de obicei letale la concentrații de aproximativ 4 mg/dl.

La animalele de laborator, hipocalcemia extremă poate induce și alte efecte care sunt rareori întâlnite la pacienți, cum ar fi dilatația marcată a cordului, modificări ale activității enzimelor celulare, creșterea permeabilității membranare a unor celule (pe lângă cele nervoase) și tulburări ale coagulabilității sangvine.

Hipercalcemia deprimă sistemul nervos și activitatea musculară. Atunci când nivelul calciului din lichidele organismului depășește valoarea normală, se produce o deprimare a sistemului nervos, iar activitatea reflexă a sistemului nervos central este încetinită. De asemenea, concentrațiile crescute ale calciului determină scurtarea intervalului QT pe traseul ECG, precum și inapetență și constipație, probabil din cauza inhibării contractilității pereților musculari ai tractului gastrointestinal.

Aceste efecte inhibitorii încep să se instaleze când nivelul calcemiei depășește valoarea de 12 mg/dl și devin marcate atunci când valorile sunt mai mari de 15 mg/dl. Când concentrația calciului sangvin depășește valoarea de 17 mg/dl, cristalele de fosfat de calciu vor precipita în diverse regiuni ale organismului; aceste complicații vor fi prezentate ulterior, în contextul intoxicației paratiroidiene.

ABSORBȚIA ȘI EXCREȚIA CALCIULUI ȘI A FOSFATULUI

Absorbția intestinală și excreția prin materiile fecale a calciului și a fosfatului. Aportul obișnuit este de

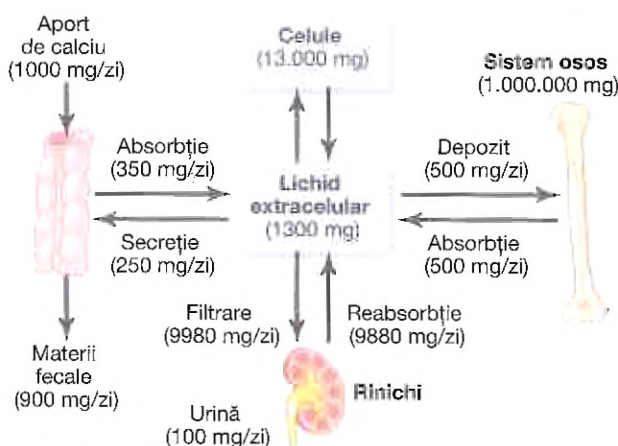


Figura 80-3. Prezentare sumară a schimburilor de calciu dintre diferitele compartimente tisulare, la o persoană care ingeră 1000 mg de calciu pe zi. Se observă că cea mai mare parte a calciului ingerat se elimină în mod normal prin materiile fecale, cu toate că și rinichii au capacitatea de a excreta cantități mari prin scăderea reabsorbției tubulare a calciului.

aproximativ 1000 mg/zi, atât pentru calciu, cât și pentru fosfor, cantități care se găsesc într-un litru de lapte. În mod normal, cationii bivalenți precum ionii de calciu se absorb cu greu din intestin. Cu toate acestea, după cum se va arăta ulterior, *vitamina D* facilitează absorbția intestinală a calciului, astfel încât de obicei se absoarbe aproximativ 35% (350 mg/zi) din calciul ingerat; calciul rămas în intestin este excretat în materiile fecale. O cantitate suplimentară de 250 mg/zi ajunge în intestin prin intermediul sucurilor gastrointestinale și a celulelor mucoase descuamate. Astfel, aproximativ 90% (900 mg/zi) din aportul zilnic de calciu este excretat în materiile fecale (**Figura 80-3**).

Absorbția intestinală a fosfatului se desfășoară cu mai multă ușurință. Cu excepția fosfatului excretat în materiile fecale în combinație cu calciul neabsorbit, aproape întreaga cantitate de fosfat din dietă este absorbită din intestin în circulație și va fi excretată ulterior în urină.

Excreția renală de calciu și fosfat. Aproximativ 10% (100 mg/zi) din calciul ingerat este excretat în urină. Aproximativ 41% din calciul plasmatic este legat de proteine plasmatice și prin urmare nu va fi filtrat prin capilarele glomerulare. Restul se combină cu anioni precum fosfatul (9%) sau se află sub formă ionizată (50%) și va fi filtrat prin glomeruli în tubii renali.

În mod normal, 99% din calciul filtrat este reabsorbit la nivelul tubilor renali, iar o cantitate de aproximativ 100 mg de calciu este excretată zilnic în urină. Aproximativ 90% din calciul aflat în filtratul glomerular este reabsorbit în tubii proximali, în ansa lui Henle și în segmentele inițiale ale tubilor distali.

În segmentele terminale ale tubilor distali și în cele inițiale ale tubilor colectori, reabsorbția restului de 10% este mai variabilă, fiind dependentă de concentrația sangvină a ionilor de calciu.

Atunci când concentrațiile calciului sunt reduse, reabsorbția este foarte intensă, astfel încât pierderile de calciu prin urină sunt aproape nule. Pe de altă parte, creșteri minime ale concentrației sangvine a ionilor de calciu peste valorile normale vor amplifica marcat excreția de calciu. După cum va fi explicat ulterior în acest capitol, cel mai important factor care reglează reabsorbția calciului în regiunile distale ale nefronului, controlând astfel rata de excreție a calciului, este PTH.

Excreția renală de fosfat este controlată printr-un *mecanism de prea-plin*, explicat în Capitolul 30. Atunci când concentrația de fosfat din plasmă scade sub valoarea critică de aproximativ 1 mmol/L, întreaga cantitate de fosfat din filtratul glomerular va fi reabsorbită, iar pierderile de fosfat prin urină vor fi nule. La valori mai mari, însă, rata pierderilor de fosfat este direct proporțională cu nivelurile plasmatice. Astfel, rinichii reglează concentrația fosfatului din lichidul extracelular prin modificarea ratei de excreție a fosfatului în concordanță cu concentrația plasmatică a fosfatului și rata filtrării renale a acestuia.

Totuși, după cum va fi discutat ulterior în acest capitol, PTH-ul poate amplifica semnificativ excreția renală a fosfatului, jucând astfel un rol important în controlul concentrațiilor plasmatice ale fosfatului și calciului.

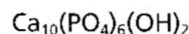
OSUL ȘI RELAȚIA SA CU CALCIUL ȘI FOSFATUL DIN LICHIDUL EXTRACELULAR

Osul este alcătuit dintr-o *matrice organică* solidă, a cărei rezistență este mult amplificată prin depunerea *sărurilor de calciu*. În medie, greutatea *osului compact* este dată în proporție de 30% de matricea osoasă și 70% de săruri. În cazul *osului nou format*, procentul determinat de matrice poate fi mult mai mare comparativ cu sărurile.

Matricea organică a osului. Matricea organică a osului este alcătuită în proporție de 90-95% din *fibre de colagen*, iar restul este reprezentat de un mediu gelatinos omogen care poartă numele de *substanță fundamentală*. Fibrele de colagen sunt dispuse în zonele la nivelul cărora acționează forțele de tensiune și conferă osului o rezistență marcată la tracțiune.

Substanța fundamentală este alcătuită din lichid extracelular și *proteoglicani*, în special *condroitin sulfat* și *acid hialuronic*. Funcțiile exacte ale acestor proteoglicani nu sunt cunoscute, dar ei intervin în controlul depunerilor sărurilor de calciu.

Sărurile osului. Sărurile depuse sub formă de cristale în matricea organică a osului sunt alcătuite în principal din *calciu* și *fosfat*. Principala sare cristalină, numită *hidroxiapatită*, are următoarea formulă:



$$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$$

Fiecare cristal – cu o lungime de 400 angstromi, o grosime de 10-30 angstromi și o lățime de 100 angstromi – are forma unei foițe lungi și plate. Raportul relativ între calciu și fosfor

poate prezenta variații considerabile în funcție de starea nutrițională, raportul Ca/P în funcție de greutate fiind cuprins între 1,3 și 2.

Ionii de *magneziu, sodiu, potasiu* și *carbonat* sunt de asemenea prezenți printre sărurile din os, cu toate că studiile de difracție cu raze X nu au pus în evidență o dispunere particulară a acestora sub formă de cristale. Prin urmare, se consideră că acești ioni sunt conjugați cu cristalele de hidroxiapatită, nefiind organizați în cristale distincte propriu-zise. Această capacitate a multor tipuri de ioni de a forma produși de conjugare cu cristalele osoase se extinde și la compuși care nu aparțin în mod normal structurii osoase, precum *stronțiu, uraniu, plutoniu, celelalte elemente transuranice, plumb, aur* și *alte metale grele*. Depunerea în os a substanțelor radioactive poate determina iradierea prelungită a țesuturilor osoase și, în cazul în care cantitatea depozitată este mare, poate conduce la apariția unui sarcom osteogen (cancer osos).

Rezistența la tracțiune și comprimare a osului. Fiecare fibră de colagen a osului *compact* este alcătuită din segmente repetitive cu o lungime de 640 angstromi; cristalele de hidroxiapatită sunt dispuse adiacent fiecărui segment al fibrei, fiind strâns legate de acestea. Această asociere strânsă împiedică „forfecarea" osului; cu alte cuvinte, împiedică deplasarea cristalelor de hidroxiapatită și a fibrelor de colagen, factor esențial pentru rezistența osoasă. În plus, fragmentele din fibrele de colagen adiacente se suprapun, determinând totodată suprapunerea cristalelor de hidroxiapatită, asemeni unor cărămizi unite între ele într-un zid de cărămidă.

Fibrele de colagen ale osului, ca și cele ale tendoanelor, au o rezistență marcată la tensiune, în timp ce sărurile de calciu sunt extrem de rezistente la comprimare. Asocierea acestor două proprietăți, la care se adaugă legăturile strânse între fibrele de colagen și cristale, conferă structurii osoase o importantă rezistență atât la tracțiune cât și la comprimare.

PRECIPITAREA ȘI REABSORBȚIA CALCIULUI ȘI A FOSFORULUI LA NIVELUL OSULUI – ECHILIBRUL CU LICHIDUL EXTRACELULAR

Hidroxiapatita nu precipită în lichidul extracelular, în pofida suprasaturației în ioni de calciu și fosfat. Concentrațiile ionilor de calciu și fosfat în lichidul extracelular sunt mult mai mari decât cele necesare precipitării hidroxiapatitei. Cu toate acestea, în majoritatea țesuturilor organismului, precum și în plasmă, există inhibitori care împiedică desfășurarea unei astfel de reacții; unul dintre inhibitori este *pirofosfatul*. În consecință, cristalele de hidroxiapatită precipită doar la nivelul osului, nu și în alte țesuturi, în pofida suprasaturației ionilor de calciu și fosfat.

Mecanismul mineralizării osoase. Primul stadiu în formarea osului constă în secreția *moleculelor de colagen* (numite monomeri de colagen) și a *substanței fundamentale* (alcătuită în principal din proteoglicani) de către *osteoblaste*. Monomerii de colagen polimerizează rapid, formând fibre de colagen; țesutul astfel format poartă numele de *osteoid*, un material asemănător cartilajului, care diferă de acesta prin ușurința cu care sărurile de calciu precipită la nivelul său. După formarea osteoidului, o parte dintre osteoblaste rămân captive în interiorul țesutului și își încetează activitatea. În această etapă ele poartă numele de *osteocite*.

În câteva zile după formarea osteoidului, sărurile de calciu încep să precipite la suprafața fibrelor de colagen. Acest precipitat este prezent inițial din loc în loc de-a lungul fiecărei fibre de colagen, unde formează mici cuiburi care se multiplică și se dezvoltă rapid într-un interval de câteva zile sau săptămâni, până la formarea produsului final, *cristalele de hidroxiapatită*.

Sărurile de calciu care se depun inițial nu sunt cristale de hidroxiapatită ci compuși amorfi (necristalini), alcătuiți dintr-un amestec de săruri precum $CaHPO_4 \times 2H_2O$, $Ca_3(PO_4)_2 \times 3H_2O$ și altele. Apoi, în urma unor procese de substituție și de adiție de atomi, sau de reabsorbție și reprecipitare, care se desfășoară în timp de câteva săptămâni sau luni de zile, aceste săruri sunt convertite în cristale de hidroxiapatită. Un procent mic poate rămâne permanent în formă amorfă, fapt important deoarece aceste săruri amorfe pot fi rapid reabsorbite atunci când este nevoie de suplimentarea calciului din lichidul extracelular.

Cu toate că mecanismul care determină depunerea sărurilor de calciu la nivelul osteoidului nu este complet elucidat, reglarea acestui proces pare fi dependentă în mare măsură de *pirofosfat*, care inhibă cristalizarea hidroxiapatitei și mineralizarea osului. Nivelurile de pirofosfat sunt reglate la rândul lor de cel puțin alte trei molecule. Una dintre cele mai importante dintre acestea este o substanță numită *fosfataza alcalină nespecifică țesutului (TNAP)*, care scindează pirofosfatul și menține nivelul acestuia în limite normale, astfel încât mineralizarea osoasă să se desfășoare în funcție de necesități. TNAP este secretată de osteoblaste la nivelul osteoidului pentru a neutraliza pirofosfatul, iar după încheierea acestui proces, afinitatea naturală a fibrelor de colagen pentru sărurile de calciu va determina cristalizarea hidroxiapatitei. Importanța TNAP în mineralizarea osoasă este susținută de constatarea că șoarecii cu deficit genetic de TNAP, care induce creșterea excesivă a nivelurilor de pirofosfat, se nasc cu oase moi care nu se mineralizează în mod adecvat.

Osteoblastele secretă de asemenea cel puțin alte două substanțe care reglează mineralizarea osoasă: (1) *nucleotid pirofosfataza fosfodiesteraza 1 (NPP1)*, care produce pirofosfat în exteriorul celulelor, și (2) *protein ankilosis (ANK)*, care contribuie la formarea depozitelor extracelulare de pirofosfat prin transportul acestuia din interiorul celulei către suprafața acesteia. Deficitele de NPP1 și ANK determină scăderea pirofosfatului extracelular și mineralizarea excesivă a osului, cu apariția osteofitelor, sau chiar calcificarea altor țesuturi precum tendoanele și ligamentele de la nivelul coloanei vertebrale, care apare la persoanele cu o formă de artrită numită *spondilită anchilozantă*.

Precipitarea calciului în afara osului, în condiții patologice. Deși în condiții normale sărurile de calciu nu se depun aproape niciodată în alte țesuturi în afara celui osos, în condiții patologice această precipitare poate avea loc. Un exemplu este depunerea sărurilor în peretele arterial în afecțiunea numită *arterioscleroză*, ceea ce transformă arterele în structuri tubulare cu consistență asemănătoare osului. De asemenea, sărurile de calciu se depun adesea în țesuturile degenerate sau la nivelul trombilor sangvini vechi. Se presupune că în aceste situații, factorii inhibitori care împiedică în mod normal depunerea sărurilor de calciu dispar din țesuturi, ceea ce permite precipitarea acestora.

SCHIMBURILE DE CALCIU ÎNTRE OS ȘI LICHIDUL EXTRACELULAR

Injectarea pe cale intravenoasă a sărurilor solubile de calciu determină creșterea imediată a concentrației ionilor de calciu până la niveluri foarte înalte. Totuși, într-un interval de 30-60 de minute, concentrația ionilor de calciu revine la valorile normale. În mod similar, dacă din circulație se îndepărtează cantități mari de ioni de calciu, concentrația ionilor de calciu revine la normal într-un interval cuprins între 30 de minute și o oră. Aceste efecte sunt în principal consecința faptului că osul conține un tip de calciu *disponibil pentru schimburi*, care este întotdeauna în echilibru cu ionii de calciu din lichidele extracelulare.

Un mic procent din acest calciu disponibil pentru schimburi este prezent la nivelul tuturor celulelor, în special în cele cu permeabilitate crescută, precum cele hepatice sau ale tractului gastrointestinal. Totuși, cea mai mare parte a calciului disponibil pentru schimburi se găsește în os, într-o cantitate care variază în mod normal între 0,4 și 1% din calciul osos total. Acest calciu se depune în oase sub forma unor săruri ușor mobilizabile, precum $CaHPO_4$ și alte săruri amorfe de calciu.

Acest calciu disponibil pentru schimburi este important deoarece el asigură un mecanism de *tamponare* rapidă care împiedică creșterile sau scăderile excesive ale concentrațiilor ionilor de calciu din lichidul extracelular, în perioadele tranzitorii de creștere sau reducere a disponibilității calciului.

FORMAREA ȘI RESORBȚIA OSULUI – REMODELAREA OSOASĂ

Formarea osului de către osteoblaste. La nivelul osului există un proces continuu de formare osoasă, realizat de către *osteoblaste*, dar și un proces de resorbție, atunci când *osteoclastele* sunt active (**Figura 80-4**). Osteoblastele se găsesc pe suprafețele externe ale oaselor și în cavitățile osoase. Un grad redus de activitate a osteoblastelor se menține permanent în toate oasele viabile (pe aproximativ 4% din toate suprafețele osoase, în orice moment, la adult), astfel încât în mod constant se formează o cantitate mică de os nou.

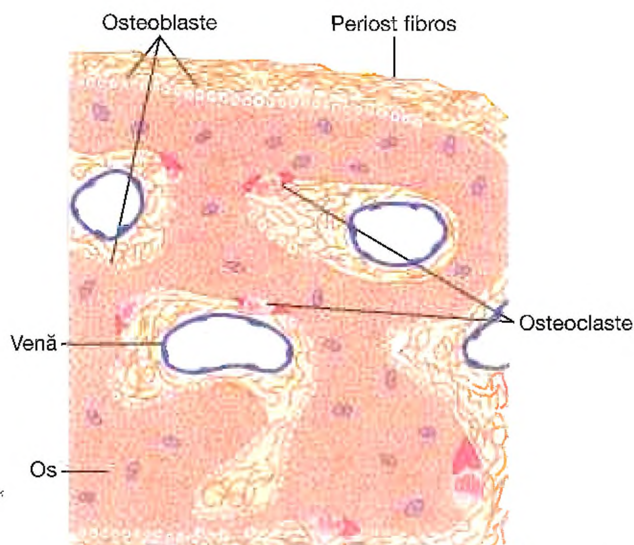


Figura 80-4. Activitatea osteoblastică și osteoclastică la nivelul aceluiași os.

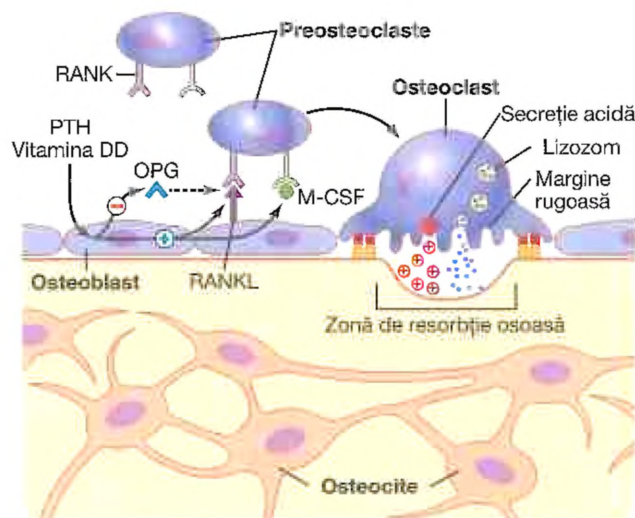


Figura 80-5. Resorbția osoasă realizată de către osteoclaste. Parathormonul (*PTH*) se leagă de receptori de pe osteoblaste, determinând formarea *RANKL* (ligand receptor activator al factorului nuclear κ-B) și eliberarea factorului stimulator al coloniilor de macrofage (*M-CSF*). RANKL se leagă de RANK, iar M-CSF se leagă de receptorul specific de pe preosteoclaste, determinând diferențierea lor în osteoclaste mature. PTH determină de asemenea scăderea producției de osteoprotegerină (*OPG*), care inhibă diferențierea preosteoclastelor în osteoclaste mature prin legarea de RANKL și împiedicarea interacțiunii acestuia cu receptorul său de pe preosteoclaste. Osteoclastele mature formează o margine rugoasă și eliberează enzime din lizozomi, precum și acizi care declanșează resorbția osoasă. Osteocitele sunt osteoblaste înglobate în matricea osoasă în timpul formării de țesut osos; osteocitele formează un sistem de celule interconectate care se extinde în tot osul.

Resorbția osoasă – funcția osteoclastelor. Osul suferă totodată un proces de resorbție continuă, desfășurat în prezența osteoclastelor, care sunt celule fagocitare de dimensiuni mari, multinucleate (cu până la 50 de nuclei) derivate din monocitele sau din celulele asemănătoare monocitelor formate în măduva osoasă. În mod normal, la adult, osteoclastele sunt active pe mai puțin de 1% din suprafețele osoase. După cum se va vedea ulterior, parathormonul controlează activitatea de resorbție osoasă a osteoclastelor.

Din punct de vedere histologic, resorbția osoasă are loc în imediata vecinătate a osteoclastelor. Se consideră că mecanismul acestui proces de resorbție este următorul: osteoclastele trimit către osul înconjurător prelungiri asemănătoare unor vilozități, formând o margine rugoasă adiacentă osului (**Figura 80-5**). Vilozitățile secretă două tipuri de substanțe: (1) enzime proteolitice, eliberate de lizozomii osteoclastelor și (2) câțiva acizi, printre care acidul citric și acidul lactic, eliberați din mitocondrii și veziculele secretorii. Enzimele digeră sau dizolvă matricea organică a osului, iar acizii solubilizează sărurile osoase. De asemenea, osteoclastele încorporează prin fagocitoză particule mici de matrice osoasă și cristale, contribuind la solubilizarea acestora și eliberând ulterior în sânge produșii rezultați.

După cum se va discuta ulterior, PTH-ul stimulează activitatea osteoclastelor și resorbția osoasă, dar aceasta are loc printr-un mecanism indirect. Osteoclastele, celulele responsabile de resorbția osoasă, nu prezintă receptori pentru PTH. În schimb, osteoblastele trimit semnale către precursorii osteoclastelor care induc diferențierea lor în osteoclaste mature. Această semnalizare este determinată de două proteine sintetizate de către osteoblaste: *ligandul receptor activator al factorului nuclear κ-B (RANKL)* și *factorul stimulator al coloniilor de macrofage (M-CSF)*, ambele fiind se pare necesare pentru formarea osteoclastelor mature.

PTH-ul se leagă de receptori de pe osteoblastele adiacente, stimulând sinteza de RANKL, care este numit și *ligandul pentru osteoprotegerină (OPGL)*. RANKL se leagă de receptorii săi (RANK) de pe preosteoclaste, determinând diferențierea acestora în osteoclaste multinucleate mature. Osteoclastele mature formează ulterior marginea rugoasă și eliberează enzime și acizi care facilitează procesul de resorbție osoasă.

Osteoblastele sintetizează de asemenea osteoprotegerina (OPG), numită uneori *factorul inhibitor al osteoclastogenezei*, o citokină care inhibă resorbția osoasă. OPG acționează ca „receptor-capcană", legându-se de RANKL și împiedicând interacțiunea acestuia cu receptorul său, inhibând în acest fel diferențierea preosteoclastelor în osteoclaste mature care realizează resorbția osoasă. OPG se opune activității PTH-ului de stimulare a resorbției osoase, iar șoarecii cu deficit genetic de OPG prezintă o masă osoasă semnificativ mai redusă comparativ cu șoarecii la care producția de OPG este normală.

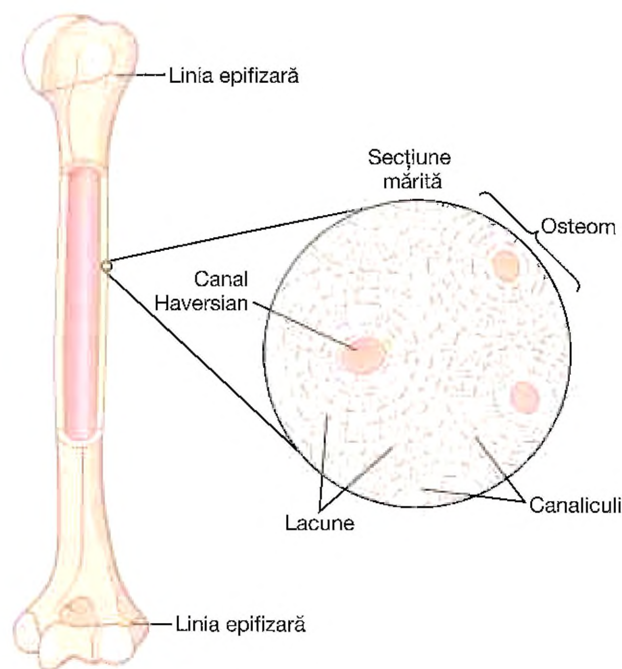


Figura 80-6. Structura osului.

Cu toate că factorii care reglează OPG nu sunt complet elucidați, vitamina D și PTH-ul par a stimula formarea de osteoclaste mature atât prin inhibarea producției de OPG, cât și prin stimularea formării de RANKL. Glucocorticoizii stimulează de asemenea activitatea osteoclastelor și resorbția osoasă prin amplificarea sintezei de RANKL și reducerea formării de OPG. Pe de altă parte, *estrogenii* stimulează producția de OPG. Prin urmare, echilibrul dintre OPG și RANKL produși de către osteoclaste joacă un rol esențial în stimularea activității osteoclastelor și a resorbției osoase.

În prezent este investigată utilitatea terapeutică a căii OPG-RANKL. Noile medicamente care mimează acțiunea OPG de blocare a interacțiunii între RANKL și receptorul său par a fi utile în tratamentul osteopeniei la femeile aflate în postmenopauză și la unii pacienți cu cancer osos.

Formarea și resorbția osoasă se află în mod normal în echilibru. În mod normal, cu excepția perioadei de creștere osoasă, ratele de formare și de resorbție osoasă sunt egale, astfel încât masa osoasă totală rămâne constantă. De obicei, osteoclastele sunt prezente în grupuri mici și compacte, iar odată ce un grup de osteoclaste începe să se dezvolte, acesta va „devora" osul timp de aproximativ 3 săptămâni, formând un tunel cu diametrul cuprins între 0,2 și 1 milimetru și cu o lungime de câțiva milimetri. La sfârșitul acestei perioade, osteoclastele dispar, iar tunelul este invadat de osteoblaste, care inițiază formarea de os nou. Procesul de neoformare osoasă continuă timp de câteva luni, osul nou format fiind depus în straturi succesive de cercuri concentrice (*lamele*) pe suprafața internă a cavității până când tunelul este umplut. Depunerea de os nou încetează atunci când țesutul osos începe să afecteze vasele de sânge care irigă zona. Canalul prin care pătrund aceste vase, numit *canal*

haversian, este singura structură care persistă din cavitatea originală. Fiecare nouă arie osoasă care se formează în acest fel poartă numele de *osteom*, după cum se observă în **Figura 80-6**.

Importanța procesului permanent de remodelare osoasă. Procesele de depunere și resorbție continuă a țesutului osos dețin mai multe funcții fiziologice importante. În primul rând, țesutul osos își ajustează de obicei rezistența proporțional cu gradul de solicitare a osului. Prin urmare, osul va suferi un proces de îngroșare dacă este supus la sarcini cu greutate mare. În al doilea rând, chiar și forma osului poate fi remodelată pentru a face față forțelor mecanice exercitate asupra lui, prin depunerea și resorbția țesutului osos în concordanță cu caracteristicile solicitării. În al treilea rând, deoarece osul vechi devine relativ fragil și are o rezistență scăzută, este necesară formarea unei noi matrice organice, pe măsură ce cea veche degenerează. În acest fel se păstrează duritatea normală a osului. Într-adevăr, oasele copiilor, la care procesele de depunere și resorbție se desfășoară cu rapiditate, sunt mai puțin fragile comparativ cu oasele persoanelor în vârstă, la care ratele de depunere și resorbție osoasă sunt reduse.

Controlul ratei formării osoase exercitat de solicitările osoase. Formarea de țesut osos este direct proporțională cu forța de compresiune exercitată asupra osului. De exemplu, oasele atleților devin considerabil mai grele decât la persoanele care nu fac efort fizic. De asemenea, dacă o persoană are un picior în ghips, dar continuă să se deplaseze sprijinindu-se pe cel opus, osul de la nivelul piciorului aflat în ghips se subțiază și se demineralizează cu până la 30% în decurs de câteva săptămâni, în timp ce osul de la nivelul piciorului opus își păstrează greutatea și mineralizarea normală. Prin urmare, solicitarea fizică stimulează osteoblastele să formeze și să mineralizeze osul.

Solicitarea exercitată la nivelul osului poate determina forma acestuia în anumite circumstanțe. De exemplu, în cazul unei fracturi în zona centrală a unui os lung al membrului inferior, urmată de vindecare cu angulație, forțele de compresiune din interiorul angulației vor determina amplificarea depunerii de os. În regiunea exterioară, în care osul nu este comprimat, se produce resorbția. După mai mulți ani în care va continua depunerea de os în zona internă a angulației și resorbția în cea externă, forma osului poate deveni aproape rectilinie, mai ales în cazul copiilor, având în vedere remodelarea osoasă rapidă care caracterizează vârstele tinere.

Reparația fracturii activează osteoblastele. Fractura osoasă determină maximizarea activității tuturor osteoblastelor periostale și intraosoase disponibile la nivelul traiectului de fractură. De asemenea, un număr foarte mare de osteoblaste noi se va forma aproape imediat din *celulele osteoprogenitoare*, care sunt celule stem osoase dispuse în țesutul de suprafață ce acoperă osul, numit *„membrana osoasă"*. Prin urmare, într-un interval de timp scurt, între cele două capete rezultate din fractura osului se va forma o masă de țesut osteoblastic și de matrice osoasă organică nouă, urmată la scurt timp de depunerea sărurilor de calciu. Această masă poartă numele de *calus osos*.

Mulți chirurgi ortopezi folosesc fenomenul de suprasolicitare osoasă pentru a accelera rata de vindecare a fracturilor. Acest fapt se poate realiza prin utilizarea unor aparate speciale de fixare mecanică, care mențin apropiate capetele osului fracturat, astfel încât pacientul își poate utiliza în continuare membrul respectiv. Urmarea va fi o suprasolicitare a celor două capete ale osului fracturat, care accelerează activitatea osteoblastelor de la nivelul traiectului de fractură și scurtează adesea perioada de convalescență.

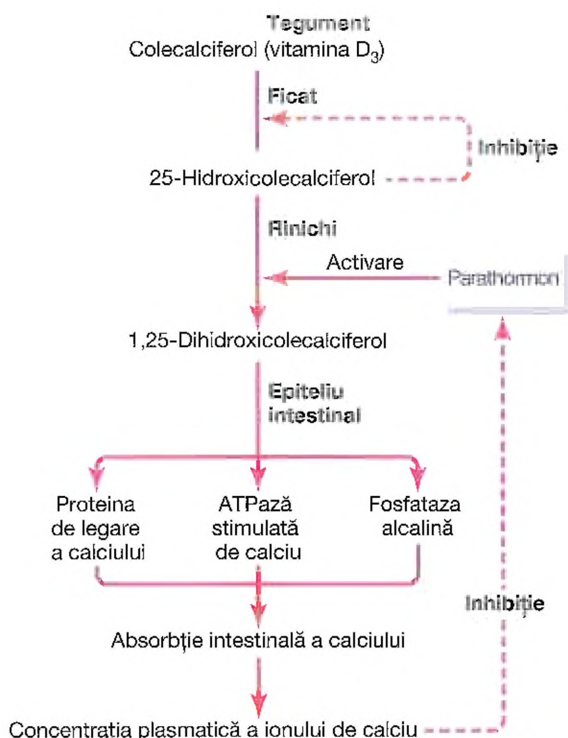


Figura 80-7. Activarea vitaminei D_3, cu formarea de 1,25-dihidroxicolecalciferol și rolul vitaminei D în reglarea concentrației plasmatice a calciului.

VITAMINA D

Vitamina D are un puternic efect de stimulare a absorbției calciului din tractul intestinal; ea are de asemenea și importante efecte asupra depunerii și resorbției osoase, după cum va fi prezentat ulterior. Totuși, vitamina D propriu-zisă nu este substanța activă care induce aceste efecte. În schimb, vitamina D trebuie inițial convertită, în urma unei succesiuni de reacții care se desfășoară la nivel hepatic și renal, în produsul activ final, *1,25-dihidroxicolecalciferol*, numit și $1,25(OH)_2D_3$. **Figura 80-7** prezintă succesiunea etapelor care conduce la formarea acestei substanțe pornind de la vitamina D.

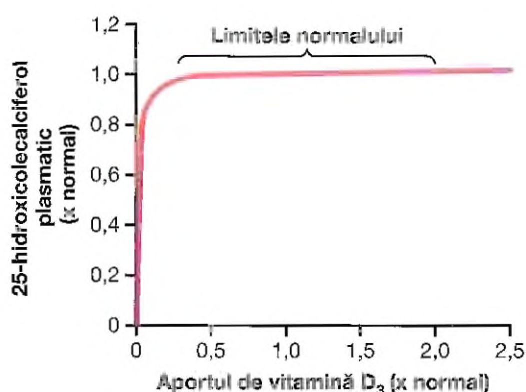


Figura 80-8. Efectele creșterii aportului de vitamină D_3 asupra concentrației plasmatice a 25-hidroxicolecalciferolului. Această figură ilustrează faptul că o creștere de până la 2,5 ori a aportului de vitamină D are un efect minim asupra cantității finale de vitamină D activată produsă în organism. Deficitul de vitamină D activată apare numai la niveluri foarte scăzute ale aportului de vitamină D.

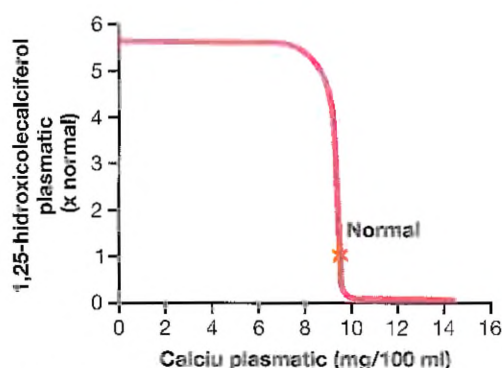


Figura 80-9. Efectele concentrațiilor plasmatice ale calciului asupra nivelului plasmatic al 1,25-dihidroxicolecalciferolului. Figura ilustrează faptul că o reducere minimă a concentrației plasmatice a calciului sub nivelul normal determină creșterea sintezei vitaminei D activată, care la rândul său va determina accelerarea absorbției calciului din intestin.

Colecalciferolul (vitamina D_3) se formează la nivel tegumentar. Există câțiva compuși derivați din steroli care aparțin familiei vitaminei D și toți îndeplinesc mai mult sau mai puțin aceleași funcții. Vitamina D_3 (numită și *colecalciferol*) este cea mai importantă dintre acești compuși și se formează la nivel tegumentar ca urmare a iradierii de către razele solare ultraviolete a *7-dehidrocolesterolului*, substanță ce se găsește în mod fiziologic în țesutul cutanat. În consecință, expunerea corespunzătoare la soare previne deficitul de vitamină D. Vitamina D care pătrunde în organism prin aport alimentar este identică cu colecalciferolul format în tegumente, cu excepția unor substituții la unul sau mai mulți atomi, care nu îi afectează funcția.

Colecalciferolul este transformat în ficat în 25-hidroxicolecalciferol. Prima etapă din activarea colecalciferolului constă în transformarea acestuia în 25-hidroxicolecalciferol, care are loc în ficat. Procesul este limitat, deoarece 25-hidroxicolecalciferolul exercită un efect inhibitor prin feedback asupra reacțiilor de conversie. Acest mecanism de feedback este extrem de important din două motive.

În primul rând, mecanismul de feedback determină reglarea cu precizie a concentrației plasmatice a 25-hidroxicolecalciferolului, efect ilustrat în **Figura 80-8.** Se observă că aportul de vitamina D_3 poate crește de câteva ori, dar concentrația 25-hidroxicolecalciferolului nu depășește valorile normale. Acest grad înalt de reglare prin feedback împiedică o activitate excesivă a vitaminei D atunci când aportul de vitamină D_3 variază în limite largi.

În al doilea rând, transformarea controlată a vitaminei D_3 în 25-hidroxicolecalciferol conservă depozitele hepatice de vitamină D, pentru a putea fi utilizate ulterior. După conversie, 25-hidroxicolecalciferolul persistă în organism numai câteva săptămâni, în timp ce vitamina D ca atare poate fi depozitată în ficat timp de mai multe luni.

Formarea 1,25-dihidroxicolecalciferolului în rinichi și reglarea acestui proces exercitată de parathormon. **Figura 80-7** prezintă conversia 25-hidroxicolecalciferolului în *1,25-dihidroxicolecalciferol*, care are loc în tubii proximali ai rinichilor. Această substanță este de departe cea mai activă formă a vitaminei D, deoarece produșii intermediari anteriori (**Figura 80-7**) sunt responsabili de mai puțin de 1/1000 din efectul total al vitaminei D. Prin urmare, în absența rinichilor, efectele vitaminei D dispar aproape în totalitate.

În **Figura 80-7** se observă de asemenea că transformarea 25-hidroxicolecalciferolului în 1,25-dihidroxicolecalciferol necesită prezența PTH-ului. În absența PTH-ului, cantitatea de 1,25-dihidroxicolecalciferol formată este aproape nulă. Așadar, PTH-ul exercită o influență puternică asupra efectelor funcționale ale vitaminei D în organism.

Concentrația ionilor de calciu reglează formarea 1,25-dihidroxicolecalciferolului. **Figura 80-9** demonstrează existența unei relații de proporționalitate inversă între concentrația plasmatică a 1,25-dihidroxicolecalciferolului și concentrația plasmatică a calciului. Acest raport are două explicații. În primul rând, ionii de calciu au un ușor efect de împiedicare a conversiei 25-hidroxicolecalciferolului în 1,25-dihidroxicolecalciferol. A doua cauză, mai importantă decât prima, după cum se va vedea ulterior, este aceea că rata de secreție a PTH-ului este puternic inhibată atunci când concentrațiile plasmatice ale ionilor de calciu depășesc valoarea de 9-10 mg/100 ml. Prin urmare, la valori ale calcemiei sub acest nivel, PTH-ul stimulează conversia renală a 25-hidroxicolecalciferolului în 1,25-dihidroxicolecalciferol. La valori mai mari ale calcemiei, când secreția de PTH este suprimată, 25-hidroxicolecalciferolul este transformat într-un alt compus – 24,25-dihidroxicolecalciferol – căruia îi lipsește aproape în totalitate activitatea de vitamină D.

Atunci când concentrația plasmatică a calciului este prea mare, formarea 1,25-dihidroxicolecalciferolului este puternic inhibată. Absența 1,25-dihidroxicolecalciferolului este urmată de reducerea absorbției calciului din tractul intestinal, oase și tubii renali, determinând revenirea la normal a calcemiei.

EFECTELE VITAMINEI D

Forma activă a vitaminei D, 1,25-dihidroxicolecalciferolul, are mai multe efecte la nivel intestinal, renal și osos, care induc creșterea absorbției calciului și fosfatului în lichidul extracelular și contribuie la reglarea prin feedback a concentrațiilor acestor substanțe.

Receptorii pentru vitamina D sunt prezenți în majoritatea celulelor din organism și se găsesc în principal la nivelul nucleilor celulelor țintă. Similar receptorilor pentru steroizi și pentru hormonii tiroidieni, receptorul pentru vitamina D are domenii pentru legarea hormonului și domenii pentru legarea ADN-ului. Receptorul pentru vitamina D formează un complex cu un alt receptor intracelular, *receptorul retinoid X* (receptor pentru acizi retinoici), iar acest complex se leagă de ADN și, în majoritatea cazurilor, activează transcripția. În unele situații însă, vitamina D inhibă transcripția. Deși receptorul pentru vitamina D poate lega mai multe forme de colecalciferol, afinitatea sa pentru 1,25-dihidroxicolecalciferol este de aproximativ 1000 de ori mai mare decât cea pentru 25-hidroxicolecalciferol, fapt ce explică intensitatea diferită a efectele lor biologice.

Efectele „hormonale" ale vitaminei D de stimulare a absorbției intestinale a calciului. 1,25-dihidroxicolecalciferolul funcționează asemeni unui „hormon", stimulând absorbția intestinală a calciului. Acest efect se datorează în principal stimulării formării *calbindinei*, o *proteină de legare a calciului*, în celulele epiteliale intestinale, într-un interval de timp de aproximativ 2 zile. Această proteină localizată la nivelul marginii în perie a celulelor facilitează transportul calciului în citoplasma celulară. Ulterior, calciul iese din celulă prin membrana bazo-laterală, printr-un mecanism de difuziune facilitată. Rata de absorbție a calciului este direct proporțională cu cantitatea de proteină de legare a calciului. Mai mult, această proteină rămâne la nivelul celulelor timp de câteva săptămâni după înlăturarea 1,25-dihidroxicolecalciferolului din organism, ceea ce explică efectul prelungit al vitaminei D asupra absorbției calciului.

Alte efecte ale 1,25-dihidroxicolecalciferolului care ar putea juca un rol în stimularea absorbției calciului sunt (1) formarea unei ATP-aze dependente de calciu la nivelul marginii în perie a celulelor epiteliale și (2) formarea unei fosfataze alcaline în celulele epiteliale. Mecanismele exacte ale acestor efecte sunt încă necunoscute.

Vitamina D stimulează absorbția intestinală a fosfatului. Cu toate că absorbția fosfatului se realizează de obicei cu ușurință, pasajul acestui ion prin epiteliul gastrointestinal este amplificat de către vitamina D. Se presupune că acesta este rezultatul efectului direct al 1,25-dihidroxicolecalciferolului, dar poate fi și secundar efectului de creștere a absorbției calciului, calciul acționând ca mediator al transportului fosfatului.

Vitamina D reduce excreția renală a calciului și a fosfatului. Vitamina D crește de asemenea absorbția calciului și a fosfatului în celulele epiteliale ale tubilor renali, contribuind astfel la reducerea excreției acestor substanțe în urină. Totuși, efectul este slab și nu are probabil o importanță majoră în reglarea concentrațiilor din lichidul extracelular ale celor două substanțe.

Efectele vitaminei D asupra osului și relația sa cu activitatea parathormonului. Vitamina D joacă un rol important în resorbția și formarea osoasă. Administrarea unor *cantități foarte mari de vitamină D determină resorbție osoasă.* În absența vitaminei D, efectul PTH-ului de stimulare a resorbției osoase (prezentat în secțiunea următoare) este semnificativ diminuat sau chiar suprimat. Mecanismul prin care se produce acest efect al vitaminei D nu este cunoscut, dar se consideră că este rezultatul acțiunii 1,25-dihidroxicolecalciferolului de facilitare a transportului calciului prin membranele celulare.

Vitamina D în cantități mai mici stimulează mineralizarea osoasă. Una dintre modalități este creșterea absorbției intestinale a calciului și fosfatului. Totuși, efectul de stimulare a mineralizării osoase se menține chiar și în absența modificărilor de la nivel intestinal. Și în această situație, mecanismul de instalare a efectului nu este cunoscut, dar se

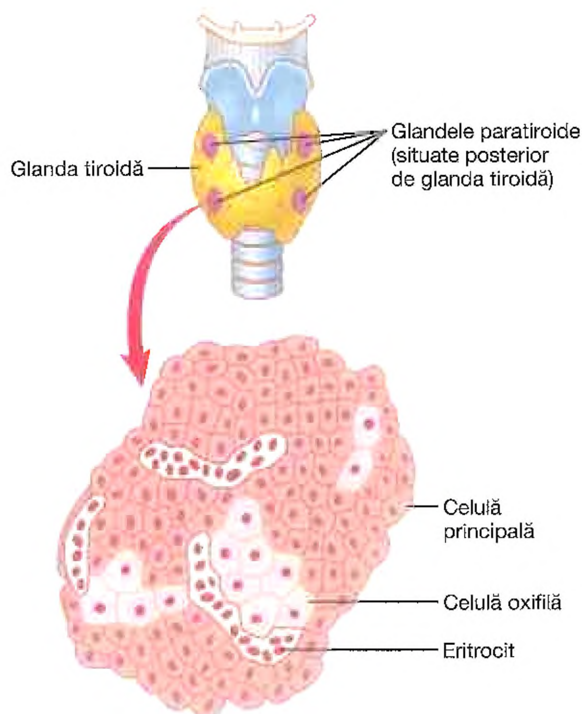


Figura 80-10. Cele patru glande paratiroide sunt localizate posterior de glanda tiroidă, în imediata vecinătate a acesteia. Aproape întreaga cantitate de parathormon (PTH) este sintetizată și secretată de celulele principale. Funcția celulelor oxifile este neclară, dar se pare că acestea sunt celule principale modificate sau distrofice, care și-au pierdut capacitatea de a secreta PTH.

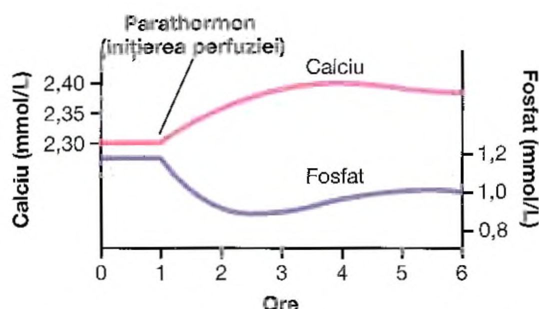


Figura 80-11. Modificările concentrațiilor calciului și ale fosfatului în primele 5 ore de perfuzie cu parathormon, cu o rată moderată.

presupune că este rezultatul capacității 1,25-dihidroxicolecalciferolului de a facilita transportul calciului prin membranele celulare – în acest caz, probabil, în direcții opuse la nivelul membranelor osteoblastelor, respectiv a osteocitelor.

PARATHORMONUL

Parathormonul asigură mecanisme puternice de control al concentrațiilor calciului și fosfatului din lichidul extracelular, prin reglarea reabsorbției intestinale, a excreției renale și a schimburilor ionice dintre lichidul extracelular și os. Hiperactivitatea glandelor paratiroide determină o mobilizare rapidă a sărurilor de calciu din oase, care are ca rezultat *hipercalcemia* din lichidul extracelular; pe de altă parte, hipofuncția glandelor paratiroide determină *hipocalcemie*, care se soldează adesea cu tetanie.

Anatomia funcțională a glandelor paratiroide. În mod normal, la om există patru glande paratiroide, localizate posterior de glanda tiroidă, în imediata vecinătate a acesteia – câte una în spatele fiecăruia dintre polii superior și inferior ai celor doi lobi tiroidieni. Fiecare glandă paratiroidă are o lungime de aproximativ 6 milimetri, o lățime de 3 milimetri și o grosime de 2 milimetri, având un aspect macroscopic similar țesutului adipos brun. Glandele paratiroide sunt dificil de localizat în timpul intervențiilor chirurgicale efectuate la nivelul glandei tiroide, deoarece pot avea aspectul unui lobul tiroidian. Din această cauză, în perioada în care importanța acestor glande nu era pe deplin cunoscută, tiroidectomia totală sau subtotală se solda adesea și cu înlăturarea glandelor paratiroide.

Înlăturarea a jumătate din țesutul paratiroidian nu determină de obicei anomalii fiziologice majore. Îndepărtarea a trei sau patru glande determină hipoparatiroidism tranzitoriu, dar persistența chiar și a unor cantități mici de țesut paratiroidian va fi urmată de hipertrofia acestuia până la un nivel suficient care să asigure substituirea funcțiilor paratiroidelor.

La individul adult, glanda paratiroidă, prezentată în **Figura 80-10**, este alcătuită predominat din *celule principale* și dintr-un număr mic sau moderat de *celule oxifile*, dar acestea din urmă sunt absente la multe animale, precum și la persoanele tinere. Se consideră că celulele principale secretă cea mai mare parte, dacă nu chiar întreaga cantitate de PTH. Funcțiile celulelor oxifile nu sunt clare, dar se crede că acestea sunt celule principale modificate sau distrofice, care și-au pierdut capacitatea de a secreta hormoni.

Structura chimică a parathormonului. Parathormonul a fost izolat în formă pură. El este sintetizat inițial la nivelul ribozomilor, sub formă de preprohormon, un lanț polipeptidic alcătuit din 110 aminoacizi. Acest produs este clivat apoi într-un prohormon alcătuit din 90 de aminoacizi, și apoi în hormonul propriu-zis, care conține 84 de aminoacizi, în reticulul endoplasmic și în aparatul Golgi; în cele din urmă, hormonul este înglobat în granule secretorii din citoplasma celulară. Hormonul final are o greutate moleculară de aproximativ 9500. La nivelul paratiroidelor au fost izolate și fragmente mai mici, de până la 34 de aminoacizi, adiacente capătului N-terminal al moleculei, și s-a demonstrat că acestea au aceleași efecte ca și molecula întreagă de PTH. Practic, dat fiind că rinichii înlătură din circulație rapid (în câteva minute) molecula completă de 84 de aminoacizi, dar nu reușesc să înlăture multe dintre fragmentele mici timp de câteva ore, o mare parte a activității hormonale ar putea fi determină de aceste fragmente.

EFECTELE PARATHORMONULUI ASUPRA CONCENTRAȚIILOR CALCIULUI ȘI ALE FOSFATULUI DIN LICHIDUL EXTRACELULAR

Figura 80-11 prezintă o estimare a efectelor asupra concentrațiilor sangvine ale calciului și fosfatului induse de perfuzarea experimentală a parathormonului la un animal, cu menținerea perfuziei timp de câteva ore. Se observă că după inițierea perfuziei, concentrația ionilor de calciu începe să crească și atinge un platou după aproximativ 4 ore. Concentrația ionilor de fosfat se reduce însă mult mai rapid decât are lor creșterea celei de calciu și atinge un nivel scăzut în 1-2 ore. Creșterea concentrațiilor calciului este determinată de două acțiuni principale: (1) efectul parathormonului de creștere a mobilizării calciului și fosforului din oase, și (2) un efect rapid al PTH-ului de scădere a excreției renale de calciu. Scăderea concentrațiilor fosfatului este indusă de efectul intens al PTH-ului de creștere a excreției renale de fosfat, acțiune care de obicei este suficient de intensă pentru a contrabalansa mobilizarea fosfatului din oase.

Parathormonul stimulează mobilizarea calciului și a fosfatului din oase

PTH-ul exercită la nivelul osului două efecte care determină mobilizarea calciului și a fosfatului. Prima fază este rapidă, începe după câteva minute și se amplifică progresiv timp de câteva ore. Aceasta este rezultatul activării celulelor osoase deja existente (în principal osteocite), care vor stimula

mobilizarea calciului și a fosfatului. A doua fază este mult mai lentă și necesită câteva zile sau chiar săptămâni până la definitivare; ea este consecința proliferării osteoclastelor, urmată de creșterea marcată a resorbției osteoclastice a osului, și nu doar a mobilizării sărurilor de fosfat de calciu din oase.

Etapa rapidă a mobilizării calciului și a fosfatului – osteoliza. Injectarea unei cantități crescute de parathormon determină creșterea concentrației sangvine a ionilor de calciu într-un interval de câteva minute, cu mult timp înainte de apariția oricărei celule osoase noi. Studiile histologice și fiziologice au arătat că PTH-ul determină eliberarea sărurilor din două regiuni ale osului: (1) din matricea osoasă, în vecinătatea osteocitelor din interiorul osului, și (2) în vecinătatea osteoblastelor, la nivelul suprafeței osului.

În general, funcția osteoblastelor și a osteocitelor nu este asociată resorbției sărurilor osoase, deoarece ambele tipuri de celule sunt de natură osteoblastică și sunt implicate în formarea și mineralizarea osoasă. Totuși, studiile au arătat că osteoblastele și osteocitele formează un sistem de celule interconectate care se întinde în toată masa osului, precum și la suprafața sa, cu excepția micilor suprafețe din vecinătatea osteoclastelor (a se vedea **Figura 80-5**). Practic, există prelungiri lungi și fine care se extind de la un osteocit la altul pe întreaga structură a osului, și care realizează conexiuni cu osteocitele și cu osteoblastele de suprafață. Acest sistem extensiv poartă numele de *sistem membranar osteocitar* și asigură un înveliș membranar care separă osul propriu-zis de lichidul extracelular.

Între membrana osteocitică și os se găsește o cantitate redusă de *lichid osos*. Experimentele au sugerat că membrana osteocitică are capacitatea de a pompa ionii de calciu din lichidul osos în cel extracelular, astfel încât concentrația ionilor de calciu din lichidul osos este de numai o treime din cea din lichidul extracelular. Când pompa osteocitică este hiperactivată, concentrația calciului din lichidul osos se reduce suplimentar iar sărurile de fosfat de calciu sunt mobilizate de la nivel osos. Acest efect este numit *osteoliză* și se realizează fără resorbția matricei fibroase sau a substanței fundamentale a osului. Dacă pompa este inactivată, concentrația calciului din lichidul osos crește, iar sărurile de fosfat de calciu sunt depuse din nou în matrice.

Dar care este rolul parathormonului în acest tablou? În primul rând, membranele celulare ale osteoblastelor și osteocitelor au proteine receptor care leagă PTH. PTH-ul are capacitatea de a activa intens pompa de calciu, inducând astfel eliberarea rapidă a sărurilor de fosfat de calciu din cristalele osoase amorfe aflate în vecinătatea celulelor. Se consideră că efectul PTH-ului de stimulare a pompei se datorează creșterii permeabilității pentru calciu a porțiunii interne a membranei osteocitice, ce permite difuziunea ionilor de calciu din lichidul osos în celulele membranare. Ulterior, pompa de calciu aflată în porțiunea externă a membranei celulare va definitiva această acțiune, transferând ionii de calciu în lichidul extracelular.

Etapa lentă a resorbției osoase și a eliberării fosfatului de calciu – activarea osteoclastelor. Un efect mult mai bine cunoscut și demonstrat al PTH-ului este cel de activare a osteoclastelor. Totuși, osteoclastele nu prezintă proteine receptor membranare pentru PTH. În schimb, osteoblastele și osteocitele activate trimit semnale „secundare" osteoclastelor. După cum a fost discutat anterior, un semnal secundar important este *RANKL*, care activează receptorii de la nivelul preosteoclastelor și determină transformarea acestora în osteoclaste mature ce determină inițierea activității obișnuite a acestora de „devorare" a osului, proces ce se desfășoară pe o perioadă de câteva săptămâni sau luni.

Activarea sistemului osteoclastelor are loc în două etape: (1) activarea imediată a osteoclastelor deja existente și (2) formarea de noi osteoclaste. Prezența timp de câteva zile a unui exces de PTH determină de obicei accelerarea dezvoltării sistemului osteoclastelor, care poate continua timp de luni de zile sub influența stimulului reprezentat de PTH.

Prezența timp de câteva luni a unui exces de PTH determină resorbție osoasă osteoclastică ce poate conduce la fragilizarea oaselor și la stimularea secundară a osteoblastelor, cu scopul de a corecta această stare. Prin urmare, efectul tardiv este practic o stimulare atât a activității osteoblastelor cât și a activității osteoclastelor. Totuși, chiar și în etapele avansate, resorbția osoasă depășește formarea osoasă, în condițiile persistenței excesului de PTH.

Țesutul osos conține cantități atât de mari calciu în comparație cu cantitatea totală de calciu din lichidul extracelular (de aproximativ 1000 de ori mai mari), încât chiar și atunci când PTH-ul determină o creștere marcată a concentrațiilor calciului în lichidele organismului este imposibil de evidențiat un efect imediat asupra oaselor. Administrarea sau secreția prelungită de PTH – pe o perioadă de multe luni sau ani – determină în cele din urmă resorbție osoasă evidentă la nivelul tuturor oaselor, cu dezvoltarea unor cavități mari pline cu osteoclaste voluminoase, multinucleate.

Parathormonul reduce excreția renală a calciului și o amplifică pe cea a fosfatului

Administrarea PTH-ului induce pierderea rapidă în urină a fosfatului, ca urmare a efectului hormonului de diminuare a resorbției tubulare proximale a ionilor de fosfat.

PTH-ul stimulează de asemenea reabsorbția calciului la nivelul tubilor renali simultan cu scăderea reabsorbției fosfatului. În plus, el accelerează reabsorbția ionilor de magneziu și a ionilor de hidrogen și o reduce în același timp pe cea a sodiului, potasiului și aminoacizilor, într-un mod similar acțiunii pe care o exercită asupra fosfatului. Creșterea absorbției calciului are loc îndeosebi în *porțiunile finale ale tubilor distali*, în *tubii colectori*, în porțiunile inițiale ale *ductelor colectoare* și, posibil, într-o măsură mai mică în *porțiunea ascendentă a ansei lui Henle*.

În lipsa acestui efect al parathormonului de creștere a reabsorbției renale de calciu, pierderea continuă a calciului în urină ar conduce în cele din urmă la depleția totală de

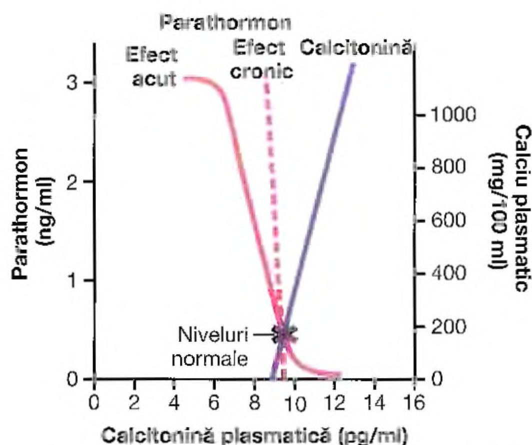


Figura 80-12. Efectele calcemiei asupra concentrațiilor plasmatice ale parathormonului și calcitoninei. Se observă că modificările pe termen lung ale calcemiei, chiar dacă sunt de numai câteva procente, pot determina o variație cu până la 100% a concentrației parathormonului.

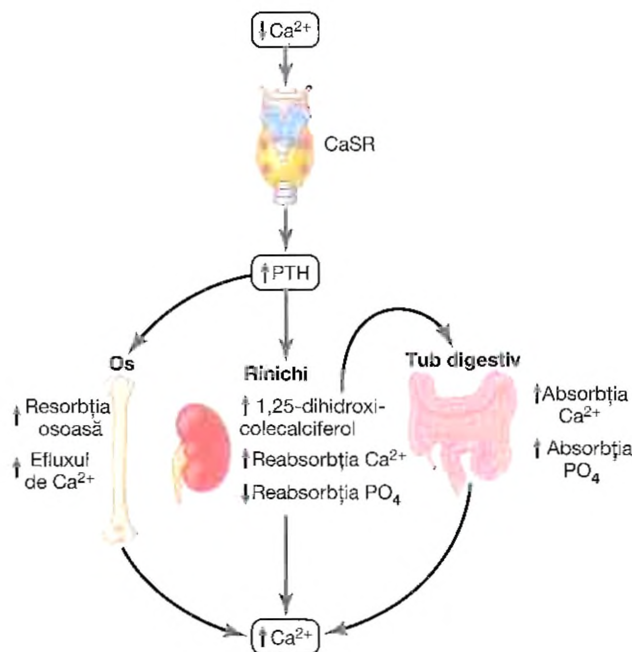


Figura 80-13. Rezumat al efectelor parathormonului (PTH) asupra oaselor, rinichilor și tractului intestinal ca răspuns la scăderea concentrației ionilor de calciu din lichidul extracelular. CaSR, receptor sensibil la calciu.

calciu, atât la nivelul lichidului extracelular, cât și la nivel osos.

Parathormonul stimulează absorbția intestinală de calciu și fosfat

Trebuie reamintit că PTH-ul are un puternic efect de accelerare a absorbției intestinale a calciului și a fosfatului, prin stimularea formării la nivel renal a 1,25-dihidroxicolecalciferolului din vitamina D, după cum s-a discutat anterior în acest capitol.

Adenozin monofosfatul ciclic mediază efectele parathormonului. O mare parte din efectele PTH-ului asupra țesuturilor sale țintă sunt mediate de mecanismul de *mesager secund* al adenozin monofosfatului ciclic (AMPc). La câteva minute de la administrarea PTH-ului, crește concentrația AMPc din osteocite, osteoclaste și celelalte celule țintă. La rândul său, AMPc este probabil responsabil pentru funcții precum secreția la nivelul osteoclastelor a enzimelor și a acizilor care determină resorbția osoasă, sau formarea în rinichi a 1,25-dihidroxicolecalciferolului. Există probabil și unele efecte directe ale PTH-ului care sunt mediate independent de mecanismul de mesager secund.

CONTROLUL SECREȚIEI DE PARATHORMON DE CĂTRE CONCENTRAȚIA IONILOR DE CALCIU

Chiar și o reducere minimă a concentrației ionilor de calciu din lichidul extracelular determină într-un interval de câteva minute creșterea ratei de secreție hormonală a glandelor paratiroide; dacă aceste concentrații scăzute sunt persistente, glandele se vor hipertrofia, uneori mărindu-și volumul de cinci ori sau chiar mai mult. De exemplu, hipertrofia glandelor paratiroide este extrem de marcată în *rahitism*, afecțiune în care nivelul calciului este doar ușor scăzut. De asemenea, hipertrofia paratiroidiană este prezentă în timpul *sarcinii*, chiar dacă reducerea concentrațiilor ionilor de calciu din lichidul extracelular al mamei este abia sesizabilă. Paratiroidele prezintă hipertrofie marcată și în perioada de *alăptare*, deoarece calciul este utilizat pentru formarea laptelui.

Pe de altă parte, afecțiunile care determină creșterea peste valorile normale a concentrațiilor ionilor de calciu vor induce o scădere a activității și o reducere a dimensiunilor glandelor paratiroide. Astfel de stări includ (1) aportul excesiv de calciu în dietă, (2) aportul excesiv de vitamină D în dietă și (3) resorbția osoasă produsă de alți factori decât PTH-ul (de exemplu, resorbția osoasă cauzată de inactivitate).

Modificările concentrației ionilor de calciu din lichidul extracelular sunt detectate de un *receptor sensibil la calciu* de la nivelul membranelor celulelor paratiroidiene. Acesta este o proteină G asociată unui receptor, care atunci când este stimulată de ionii de calciu, activează fosfolipaza C și determină creșterea sintezei intracelulare de inozitol 1,4,5-trifosfat și diacilglicerol. Acest lucru stimulează eliberarea calciului din depozitele intracelulare, ceea ce are drept urmare *reducerea* secreției de PTH. Pe de altă parte, concentrațiile scăzute ale ionilor de calciu din lichidul extracelular inhibă aceste căi și stimulează secreția de PTH. Acest proces este în contrast cu cel întâlnit în multe țesuturi endocrine, în care secreția hormonală este stimulată atunci când aceste căi sunt activate.

Figura 80-12 prezintă relația între concentrația plasmatică a calciului și cea a PTH-ului. Curba roșie continuă ilustrează efectul acut al modificării concentrației calciului într-un interval de câteva ore. Se observă că o scădere minimă a concentrației calciului sub valorile normale poate determina dublarea sau triplarea nivelului plasmatic al PTH-ului. Efectul cronic este evidențiat atunci când concentrația ionilor de calciu se modifică pe perioade de mai multe săptămâni, ceea ce permite hipertrofia marcată a glandelor paratiroide, și este figurat prin linia roșie întreruptă, demonstrând că o reducere cu numai o fracțiune de miligram per decilitru a concentrației plasmatice a calciului poate dubla secreția de PTH. Se explică astfel mecanismul de feedback extrem de puternic care reglează pe termen lung concentrația plasmatică a ionilor de calciu.

REZUMAT AL EFECTELOR PARATHORMONULUI

Figura 80-13 ilustrează principalele efecte ale amplificării secreției de parathormon ca răspuns la scăderea concentrației ionilor de calciu din lichidul extracelular: (1) PTH-ul stimulează resorbția osoasă, determinând eliberarea calciului în lichidul extracelular; (2) PTH-ul induce creșterea reabsorbției calciului și scăderea reabsorbției fosfatului la nivelul tubilor renali, ceea ce duce la reducerea excreției de calciu și la creșterea excreției de fosfat; și (3) PTH-ul este necesar pentru conversia 25-hidroxicolecalciferolului în 1,25-dihidroxicolecalciferol, care la rândul său stimulează absorbția intestinală a calciului. Toate aceste acțiuni asigură un mecanism puternic de reglare a concentrației calciului din lichidul extracelular.

CALCITONINA

Calcitonina, un hormon peptidic secretat de glanda tiroidă, are capacitatea de a *reduce* concentrația plasmatică a calciului și are, în general, efecte opuse celor induse de PTH. Totuși, la om, rolul cantitativ al calcitoninei în reglarea concentrațiilor ionilor de calciu este mult mai redus decât cel al PTH-ului.

Sinteza și secreția calcitoninei se desfășoară în *celulele parafoliculare*, sau *celulele C*, aflate în lichidul interstițial dintre foliculii glandei tiroide. Aceste celule reprezintă numai 0,1% din totalul celulelor din glanda tiroidă umană și sunt vestigii ale *glandelor ultimobranhiale* ale peștilor, amfibienilor, reptilelor și păsărilor. Calcitonina este un peptid alcătuit din 32 de aminoacizi și are o greutate moleculară de aproximativ 3400.

Creșterea concentrației plasmatice a calciului stimulează secreția de calcitonină. Principalul stimul al secreției de calcitonină este creșterea concentrației ionilor de calciu din lichidul extracelular. Secreția de PTH, în schimb, este stimulată de scăderea concentrațiilor calciului.

La animalele tinere, și mai puțin la cele bătrâne sau la om, o creștere a concentrației plasmatice a calciului cu aproximativ 10% determină o amplificare imediată, de două sau mai multe ori, a ratei de secreție a calcitoninei, fapt ilustrat de linia albastră din **Figura 80-12.** Acesta reprezintă un al doilea mecanism de feedback hormonal implicat în reglarea calcemiei, dar cu efect mai redus și care acționează într-o manieră opusă PTH-ului.

Calcitonina reduce concentrația plasmatică a calciului. La unele animale tinere, calcitonina reduce rapid concentrația sangvină a ionilor de calciu. Această acțiune debutează în câteva minute de la injectarea calcitoninei și se realizează prin cel puțin două mecanisme.

1. Efectul imediat este de reducere a activității resorbtive a osteoclastelor și, posibil, a efectului osteolitic al membranei osteocitice, în întreaga masă osoasă, astfel înclinând balanța în favoarea depunerii de calciu în situsurile care depozitează sărurile de calciu disponibile pentru schimburi. Acest efect este deosebit de important la animalele tinere datorită trecerii rapide de la resorbția la mineralizarea osoasă.
2. Al doilea efect, mai prelungit, al calcitoninei constă în reducerea formării de osteoclaste noi. Totodată, deoarece resorbția osteoclastică a osului determină stimularea secundară a activității osteoblastelor, scăderea numărului de osteoclaste va fi urmată de scăderea numărului de osteoblaste. Prin urmare, pe termen lung, rezultatul net va fi o reducere a activității osteoclastelor și osteoblastelor, și, în consecință, efectul asupra concentrației plasmatice a ionilor de calciu va fi minim. Cu alte cuvinte, efectul asupra calcemiei este în principal unul tranzitoriu, având o durată de câteva ore, cel mult câteva zile.

Calcitonina exercită de asemenea efecte minore asupra mecanismelor implicate în homeostazia calciului din tubii renali și din tractul intestinal. Și în aceste situații, efectele sunt opuse celor ale PTH-ului, dar au o importanță atât de redusă încât sunt rareori menționate.

Calcitonina are un efect slab asupra concentrațiilor plasmatice ale calciului la adult. Există două explicații ale acestui efect slab al calcitoninei asupra calciului plasmatic. În primul rând, orice scădere inițială a concentrației ionilor de calciu determinată de calcitonină va fi urmată, într-un interval de câteva ore, de stimularea intensă a secreției de PTH, care aproape anulează efectul calcitoninei. Atunci când glanda tiroidă este excizată și nu se mai secretă calcitonină, concentrația sangvină a ionilor de calciu nu se modifică semnificativ pe termen lung, ceea ce demonstrează încă o dată efectul predominant al sistemului de control al PTH-ului.

În al doilea rând, la individul adult, ratele zilnice de absorbție și depunere a calciului sunt reduse, și chiar dacă rata absorbției calciului va fi diminuată suplimentar de calcitonină, efectul asupra calcemiei va fi minim. Efectul calcitoninei este mult mai pronunțat la copii deoarece la aceștia remodelarea osoasă se desfășoară cu rapiditate, cu absorbția și depunerea unor cantități de calciu care pot

atinge 5 grame sau mai mult pe zi – ceea ce reprezintă o cantitate de 5 ori mai mare decât calciul total din lichidul extracelular. De asemenea, în unele boli osoase, precum *boala Paget*, în care activitatea osteoclastelor este semnificativ accelerată, calcitonina exercită un efect mult mai puternic de reducere a absorbției calciului.

REZUMAT AL REGLĂRII CONCENTRAȚIEI IONILOR DE CALCIU

În unele situații, cantitatea de calciu absorbită sau pierdută din lichidul extracelular poate atinge într-o oră valoarea de 0,3 grame. De exemplu, în caz de diaree, în sucurile digestive pot fi secretate zilnic câteva grame de calciu, care traversează tractul intestinal și se pierd în materiile fecale.

Pe de altă parte, după ingestia unor cantități mari de calciu, în special atunci când există o hiperactivitate a vitaminei D, absorbția de calciu poate ajunge la 0,3 grame într-o oră. Această cifră trebuie raportată la *cantitatea totală de calciu din lichidul extracelular, care este de aproximativ 1 gram.* Adăugarea a 0,3 grame sau pierderea a 0,3 grame dintr-o cantitate atât de mică de calciu din lichidul extracelular ar determina hipercalcemie sau respectiv hipocalcemie severă. Totuși, există un mecanism de apărare de primă linie care împiedică apariția acestor modificări înainte ca sistemele hormonale de feedback ale parathormonului și calcitoninei să poată acționa.

Funcția tampon a calciului disponibil pentru schimburi din oase – prima linie de apărare. Sărurile de calciu din oase disponibile pentru schimburi, prezentate anterior în acest capitol, sunt compuși amorfi de fosfat de calciu, probabil în cea mai mare parte $CaHPO_4$ sau un compus similar atașat prin legături slabe de os și aflat într-un echilibru reversibil cu ionii de calciu și fosfat din lichidul extracelular.

Sărurile disponibile pentru schimburi reprezintă aproximativ 0,5-1% din masa totală a sărurilor de calciu din os, adică un total de 5-10 grame de calciu. Având în vedere ușurința cu care se depun aceste săruri disponibile pentru schimb, precum și ușurința cu care sunt resolubilizate, creșterea concentrației calciului și a fosfatului în lichidul extracelular peste valorile normale va determina depunerea imediată a sărurilor. O reducere a nivelurilor acestor ioni va induce, dimpotrivă, mobilizarea promptă a acestora. Această reacție este rapidă deoarece cristalele osoase amorfe au dimensiuni extrem de mici, iar suprafața totală pe care o expun lichidelor osoase este de 4000 m^2 sau chiar mai mult.

În plus, aproximativ 5% din întregul flux sangvin străbate în fiecare minut oasele – cu alte cuvinte, aproximativ 1% din volumul de lichid extracelular per minut. Așadar, jumătate din orice cantitate excesivă de calciu apărută în lichidul extracelular va fi înlăturată prin această funcție tampon a oaselor într-un interval de 70 de minute.

În afara funcției de tampon a oaselor, *mitocondriile* din multe țesuturi ale organismului, în special din ficat și din intestin, conțin o cantitate importantă de calciu mobilizabil (în total aproximativ 10 grame de calciu la nivelul întregului corp), care asigură un sistem suplimentar de tamponare, ce contribuie la menținerea unei concentrații constante a ionilor de calciu în lichidul extracelular.

Reglarea hormonală a concentrației ionilor de calciu – a doua linie de apărare. Concomitent cu mecanismul de tamponare al calciului mobilizabil din oase, sunt activate sistemele hormonale ale parathormonului și calcitoninei. Într-un interval de 3-5 minute de la creșterea acută a concentrației ionilor de calciu, rata de secreție a PTH-ului scade. După cum a fost explicat anterior, acest fapt declanșează mai multe mecanisme de reducere a concentrației ionilor de calciu care restabilesc valoarea normală.

Concomitent cu scăderea secreției de PTH, crește secreția de calcitonină. La animalele tinere și posibil la copiii mici (dar probabil într-o măsură mai mică la adulți), calcitonina determină depunerea rapidă a calciului în oase și probabil în unele celule din alte țesuturi. Prin urmare, la animalele foarte tinere, excesul de calcitonină poate induce revenirea la normal a concentrațiilor mari ale ionilor de calciu, poate semnificativ mai rapid decât s-ar fi putut realiza numai prin acțiunea mecanismului de tamponare al osului.

În cazurile de exces sau deficit prelungit de calciu, singurul mecanism care pare a fi eficient în menținerea concentrațiilor plasmatice normale ale ionilor de calciu este cel al PTH-ului. Dacă în dieta unei persoane există un deficit de calciu persistent, PTH-ul stimulează mobilizarea calciului din oase pentru a menține concentrația plasmatică normală a ionilor de calciu timp de un an sau chiar mai mult, dar în cele din urmă chiar și rezervele osoase de calciu se vor epuiza. Astfel, oasele reprezintă practic un rezervor imens de calciu care poate juca un rol de tampon sub acțiunea PTH. Totuși, atunci când rezervele de calciu fie se epuizează, fie dimpotrivă, devin suprasaturate, controlul pe termen lung al concentrațiilor ionilor de calciu din lichidul extracelular se bazează aproape exclusiv pe rolul jucat de PTH și de vitamina D în reglarea absorbției intestinale a calciului și a excreției urinare a acestui ion.

Fiziopatologia afecțiunilor osoase și a celor induse de anomalii ale parathormonului și ale vitaminei D

Hipoparatiroidismul

Atunci când glandele paratiroide nu secretă cantități suficiente de PTH, resorbția osteocitică a calciului disponibil pentru schimburi scade, iar osteoclaste devin aproape inactive. Prin urmare, mobilizarea calciului din oase este atât de redusă încât nivelul calciului din lichidele organismului scade. Totuși, deoarece ionii de calciu și fosfat nu sunt mobilizați din oase, acestea își păstrează de obicei rezistența.

Excizia glandelor paratiroide determină scăderea nivelului sangvin al calciului de la valoarea normală de 9,4 mg/dl până la 6-7 mg/dl într-un interval de 2-3 zile, iar concentrația fosfatului se poate dubla. Când se ating aceste niveluri scăzute ale calcemiei, apar semnele obișnuite de tetanie. Dintre mușchii corpului, cei laringieni prezintă o sensibilitate specială la spasmele tetanice. Spasmele acestor mușchi produc obstrucția căilor respiratorii, aceasta fiind principala cauză de deces în tetanie în lipsa instituirii tratamentului corespunzător.

Tratamentul hipoparatiroidismului cu PTH și vitamină D. PTH-ul este folosit ocazional pentru tratamentul hipoparatiroidismului. Totuși, din cauza costurilor implicate în administrarea acestui hormon, a faptului că acțiunea sa se menține cel mult câteva ore, precum și a tendinței organismului de a forma anticorpi împotriva hormonului, care îi reduc treptat eficiența, tratamentul hipoparatiroidismului nu se realizează în mod obișnuit cu PTH.

La majoritatea pacienților cu hipoparatiroidism, administrarea unor cantități foarte mari de vitamină D, de până la 100.000 unități pe zi, asociată cu aportul a 1-2 grame de calciu, va menține concentrația ionilor de calciu în limite normale. Uneori poate fi necesară administrarea 1,25-dihidroxicolecalciferolului în locul formei inactive a vitaminei D datorită acțiunii sale mult mai puternice și mai rapide. Însă, administrarea 1,25-dihidroxicolecalciferolului poate fi însoțită de apariția unor efecte adverse, deoarece uneori este dificil de prevenit hiperactivitatea acestei forme active a vitaminei D.

Hiperparatiroidismul primar

În hiperparatiroidismul primar, o anomalie a glandelor paratiroide determină secreția inadecvată a unor cantități mari de PTH. Cauza hiperparatiroidismului primar este de obicei o tumoră localizată la nivelul uneia dintre glandele paratiroide; astfel de tumori apar mult mai frecvent la femei decât la bărbați sau la copii, în principal deoarece sarcina și alăptarea stimulează creșterea glandelor paratiroide și predispun la dezvoltarea unei astfel de tumori.

Hiperparatiroidismul induce o activitate extrem de intensă a osteoclastelor din oase, ceea ce conduce la creșterea concentrației ionilor de calciu din lichidul extracelular, asociată de obicei cu scăderea concentrației ionilor de fosfat ca urmare a amplificării excreției renale a acestora.

Boala osoasă din hiperparatiroidism. Cu toate că în hiperparatiroidismul ușor masa osoasă nou formată se poate depune cu o viteză suficient de mare încât să compenseze creșterea resorbției osteoclastice a osului, în hiperparatiroidismul sever resorbția osoasă depășește rapid procesul de formare osoasă realizat de osteoblaste, iar osul poate fi distrus aproape în totalitate. Astfel, motivul pentru care o persoană cu hiperparatiroidism se adresează medicului este adesea o fractură osoasă. Radiografiile osoase evidențiază o demineralizare extinsă și, uneori, zone chistice de dimensiuni mari pline cu osteoclaste, sub forma așa-numitelor „tumori" cu celule gigante. Traumatismele minime se pot solda cu fracturi multiple ale oaselor lipsite de rezistență, în special în zonele unde se dezvoltă chisturile. Boala osoasă chistică produsă de hiperparatiroidism poartă numele de *osteită fibroasă chistică*.

Activitatea osteoblastică la nivel osos este la rândul său mult amplificată, în încercarea inutilă de a forma o cantitate suficientă de os nou care să compenseze pierderile osoase cauzate de activitatea osteoclastelor. Când osteoblastele sunt activate, ele secretă cantități mari de *fosfatază alcalină*. Prin urmare, unul dintre parametrii de laborator importanți pentru diagnosticul hiperparatiroidismului este un nivel crescut al fosfatazei alcaline plasmatice.

Efectele hipercalcemiei din hiperparatiroidism. Hiperparatiroidismul poate determina uneori creșterea nivelului plasmatic al calciului până la valori de 12-15 mg/dl și, rareori, chiar mai mari. Efectele unor niveluri ale calcemiei atât de ridicate, care au fost descrise anterior în acest capitol, sunt reprezentate de deprimarea sistemului nervos central și periferic, slăbiciune musculară, constipație, dureri abdominale, ulcer peptic, inapetență și afectarea relaxării cardiace în timpul diastolei.

Intoxicația paratiroidiană și calcificările metastatice. Atunci când rareori sunt secretate cantități extrem de mari de PTH, nivelul calciului din lichidele organismului crește rapid la valori foarte înalte. Chiar și concentrația fosfatului din lichidul extracelular este adesea crescută marcat, și nu redusă, așa cum se întâmplă de obicei, probabil deoarece rinichii nu au capacitatea de a excreta suficient de rapid fosfatul mobilizat din oase. Prin urmare, calciul și fosfatul din organism vor atinge o stare de suprasaturație, astfel încât cristalele de fosfat de calciu ($CaHPO_4$) încep să se depună în alveolele pulmonare, tubii renali, glanda tiroidă, regiunile producătoare de acid ale mucoasei gastrice, precum și în pereții arterelor din întregul organism. Această depunere *metastatică* extensivă a fosfatului de calciu se poate realiza într-un interval de câteva zile.

În mod normal, nivelul calcemiei trebuie să depășească 17 mg/dl pentru a exista riscul de intoxicație paratiroidiană, dar, odată atins acest nivel concomitent cu creșterea similară a fosfatului, decesul poate surveni în numai câteva zile.

Formarea calculilor renali în hiperparatiroidism. Majoritatea pacienților cu hiperparatiroidism ușor au numai semne minime de afectare osoasă, precum și un număr mic de alte anomalii induse de nivelurile crescute ale calcemiei, dar au o predispoziție extrem de accentuată de a forma calculi renali. Motivul constă în faptul că excesul de calciu și fosfat absorbit din tractul intestinal sau mobilizat din oase în hiperparatiroidism va fi în cele din urmă excretat pe cale renală, ceea ce determină o creștere proporțională a concentrațiilor acestor substanțe în urină. În consecință, cristalele de fosfat de calciu au tendința de a precipita în rinichi, formând calculi de fosfat de calciu. De asemenea, apar și calculi de oxalat de calciu, deoarece chiar și un nivel normal al oxalatului poate induce precipitarea calciului dacă valorile calciuriei sunt mari.

Deoarece solubilitatea majorității calculilor renali în mediul alcalin este redusă, tendința de formare a calculilor renali este semnificativ mai mare dacă urina este alcalină decât dacă urina este acidă. Din acest motiv, dietele care induc aciditate și medicamentele care produc aciditate urinară sunt adesea utilizate în tratamentul litiazei renale.

Hiperparatiroidismul secundar

În hiperparatiroidismul secundar, nivelurile crescute ale PTH-ului apar ca o compensare a *hipocalcemiei*, și nu ca urmare a unei anomalii primare a glandelor paratiroide.

Hipertiroidismul primar, în schimb, se asociază cu hipercalcemie.

Hiperparatiroidismul secundar poate fi cauzat de un deficit al vitaminei D sau de o afecțiune renală cronică, în care rinichii sunt incapabili să producă o cantitate suficientă de 1,25-dihidroxicolecalciferol, forma activă a vitaminei D. După cum va fi discutat în detaliu în secțiunea următoare, deficitul de vitamină D conduce la *osteomalacie* (mineralizare inadecvată a oaselor), iar nivelurile crescute de PTH determină resorbție osoasă.

Rahitismul indus de deficitul de vitamină D

Rahitismul apare mai ales la copii. Afecțiunea este urmarea deficitului de calciu sau fosfat în lichidul extracelular, determinate de obicei de lipsa vitaminei D. În cazul în care copilul este expus în mod adecvat la razele soarelui, 7-dehidrocolesterolul din tegumente va fi activat de razele ultraviolete, cu formarea vitaminei D_3, care împiedică apariția rahitismului prin stimularea absorbției calciului și fosfatului din tractul intestinal, după cum a fost discutat anterior în acest capitol.

La copii, expunerea la razele solare în timpul iernii este redusă, iar necesarul de vitamină D poate fi asigurat numai prin aport exogen prin dietă. Rahitismul tinde să apară mai ales primăvara, deoarece vitamina D formată în cursul verii precedente este depozitată în ficat și poate fi utilizată în primele luni de iarnă. În plus, mobilizarea calciului și fosfatului din oase poate preveni apariția semnelor clinice de rahitism în primele luni ale deficitului de vitamină D.

Concentrațiile plasmatice ale calciului și fosfatului sunt scăzute în rahitism. Concentrația plasmatică a calciului este numai ușor diminuată în rahitism, însă nivelul fosfatului este mult scăzut. Fenomenul se datorează faptului că glandele paratiroide împiedică reducerea nivelului calcemiei prin stimularea resorbției osoase, ori de câte ori concentrația calciului începe să scadă. În același timp, însă, nu există un mecanism de reglare adecvat care să împiedice scăderea nivelului fosfatului, iar creșterea activității paratiroidiene accelerează excreția fosfatului în urină.

Rahitismul induce fragilitatea oaselor. În rahitismul cu evoluție prelungită, creșterea compensatorie marcată a secreției de PTH determină o resorbție osteoclastică extrem de severă a oaselor. Urmarea este fragilizarea progresivă a oaselor și suprasolicitarea fizică intensă a oaselor, provocând stimularea concomitentă a activității osteoblastelor. Osteoblastele formează cantități mari de osteoid, care nu va fi mineralizat din cauza indisponibilității unor cantități suficiente de ioni de calciu și fosfat. În consecință, osul nou format, nemineralizat și fragil, va înlocui treptat osul vechi care este resorbit.

Tetania din rahitism. În fazele incipiente ale rahitismului, tetania nu apare aproape niciodată deoarece glandele paratiroide stimulează în mod continuu resorbția osteoclastică a osului și, prin urmare, determină menținerea unui nivel aproape normal al calciului în lichidul extracelular. Totuși, atunci când rezervele osoase de calciu se epuizează, nivelul calcemiei poate scădea rapid. Semnele obișnuite ale tetaniei apar când nivelul sangvin al calciului scade sub valoarea de 7 mg/dl, iar copilul poate deceda ca urmare a spasmului tetanic al căilor respiratorii dacă nu se administrează calciu intravenos, care suprimă imediat tetania.

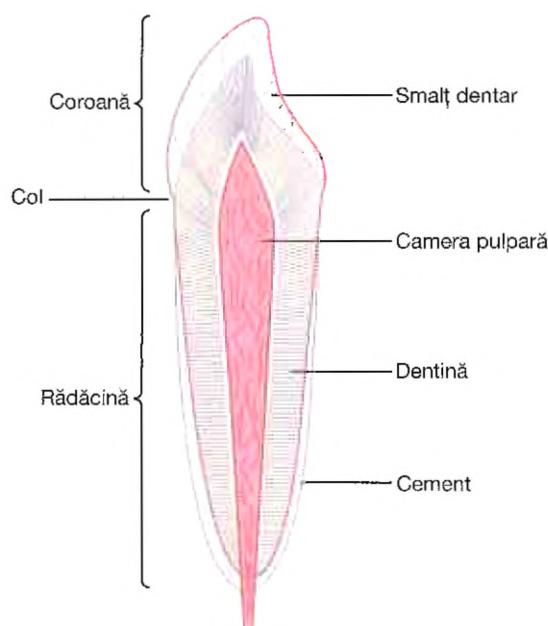


Figura 80-14. Componentele funcționale ale dintelui.

Tratamentul rahitismului. Tratamentul rahitismului implică asigurarea unei diete care să conțină cantități adecvate de calciu și fosfat, în asociere cu administrarea unor doze crescute de vitamină D. În absența terapiei cu vitamină D, numai o mică parte din calciul și fosfatul ingerat se absoarbe din intestin.

Osteomalacia – „rahitismul adultului". Adulții prezintă rareori un deficit *alimentar* sever de vitamină D sau calciu, deoarece nu sunt necesare cantități foarte mari de calciu pentru creșterea osoasă, așa cum este cazul la copii. Totuși, ocazional pot apărea deficite severe de vitamină D și calciu în urma *steatoreei* (incapacitatea de a absorbi lipidele), deoarece vitamina D este liposolubilă iar calciul tinde să formeze produși de saponificare insolubili cu grăsimile; prin urmare, în steatoree atât vitamina D cât și calciul au tendința de a se pierde prin materiile fecale. În aceste condiții, absorbția calciului și a fosfatului poate fi ocazional atât de sever afectată, încât se poate instala rahitismul adultului. Această afecțiune nu conduce aproape niciodată la manifestări de tetanie, dar poate determina leziuni osoase severe.

Osteomalacia și rahitismul induse de afecțiunile renale. „Rahitismul renal" este un tip de osteomalacie care apare în afecțiunile renale cu evoluție prelungită. Cauza principală a acestei stări este incapacitatea rinichilor lezați de a forma 1,25-dihidroxicolecalciferol, forma activă a vitaminei D. La pacienții cu nefrectomie sau cu leziuni renale care sunt tratați prin hemodializă, rahitismul renal poate fi sever.

Un alt tip de afecțiune renală care determină rahitism și osteomalacie este *hipofosfatemia congenitală*, ce apare în urma unei reduceri congenitale a reabsorbției fosfatului în

tubii renali. Acest tip de rahitism trebuie tratat cu preparate care conțin fosfat, și nu cu calciu și vitamină D, și este numit *rahitism rezistent la vitamina D.*

Osteoporoza – reducerea matricei osoase

Osteoporoza este cea mai frecventă afecțiune osoasă la adulți și apare mai des la vârste avansate. Afecțiunea diferă de osteomalacie și rahitism prin faptul că este rezultatul reducerii matricei organice osoase, și nu al unei mineralizări osoase insuficiente. La persoanele cu osteoporoză, activitatea osteoblastică a osului este de obicei mai redusă decât cea normală și, în consecință, rata formării osteoidului este scăzută. Uneori totuși, ca și în cazul hiperparatiroidismului, cauza afectării osoase este excesul activității osteoclastelor.

Cele mai frecvente cauze de osteoporoză sunt (1) *lipsa solicitării fizice a oaselor* din cauza inactivității; (2) *malnutriția* suficient de severă încât să împiedice formarea unei matrice proteice adecvate; (3) *lipsa de vitamină C*, care este necesară tuturor celulelor pentru secreția substanțelor intracelulare, deci și osteoblastelor care formează osteoidul; (4) *lipsa secreției de estrogeni din postmenopauză*, deoarece estrogenii reduc numărul și activitatea osteoclastelor; (5) *vârsta înaintată*, din cauza reducerii importante a secreției hormonului de creștere și a altor factori de creștere, la care se adaugă afectarea metabolismului proteic, astfel încât matricea osoasă nu se mai poate forma în mod adecvat; și (6) *sindromul Cushing*, deoarece cantitățile foarte mari de glucocorticoizi secretați în această afecțiune induc reducerea depunerilor proteice în tot organismul și amplificarea catabolismului proteic, având totodată și un efect specific de inhibare a activității osteoblastelor. Astfel, multe afecțiuni sau tulburări ale metabolismului proteic pot produce osteoporoză.

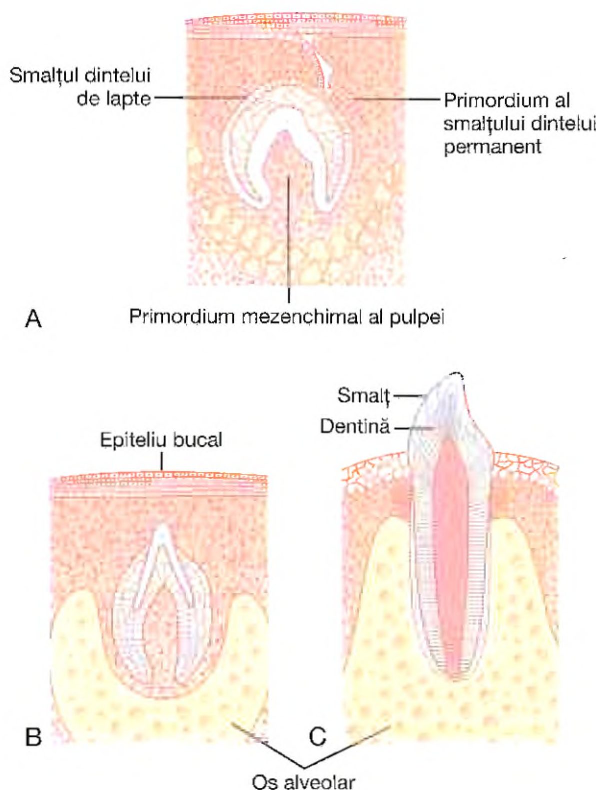


Figura 80-15 A, Structura primordială responsabilă de formarea dintelui. **B,** Dezvoltarea dintelui. **C,** Erupția dintelui.

FIZIOLOGIA DINȚILOR

Dinții au rolul de a tăia, fragmenta și amesteca alimentele ingerate. Pentru a îndeplini aceste funcții, musculatura maxilarelor asigură o forță de ocluzie de 22,5-45 kilograme forță la nivelul dinților frontali, respectiv de 70-90 kilograme forță la nivelul molarilor. În plus, dinții situați pe arcadele superioare și inferioare prezintă proiecții și fațete angrenate între ele, astfel încât între cele două arcade există o potrivire perfectă. Această dispoziție a danturii poartă numele de *ocluzie* și permite ca și cele mai mici particule alimentare să fie captate și fragmentate între suprafețele dinților.

FUNCȚIILE DIFERITELOR COMPONENTE ALE DINȚILOR

Figura 80-14 prezintă o secțiune sagitală la nivelul unui dinte, ilustrând principalele componente funcționale ale acestuia: *smalțul, dentina, cementul* și *pulpa*. De asemenea, dintele poate fi împărțit în *coroană*, care este regiunea ce proemină în afara gingiei, fiind vizibilă în cavitatea bucală, și *rădăcină*, porțiunea localizată în interiorul alveolelor osoase ale maxilarului. Aria dintre coroană și rădăcină la nivelul căreia dintele este înconjurat de gingie este numită *colet.*

Smalțul dentar. Suprafața exterioară a dintelui este acoperită cu un strat de smalț, format înainte de erupția dintelui de către celule epiteliale speciale, denumite *ameloblaste.* După erupția dintelui, formarea smalțului încetează. Smalțul este alcătuit din cristale de hidroxiapatită foarte mari și compacte, precum și din ioni de carbonat, magneziu, sodiu, potasiu și alții, înglobate într-o rețea fină de fibre proteice rezistente și aproape insolubile, care au caracteristici fizice similare (dar nu sunt identice din punct de vedere chimic) cu cheratina din firul de păr.

Structura cristalină a sărurilor conferă duritate smalțului dentar – acesta fiind mult mai dur decât dentina. De asemenea, rețeaua de fibre proteice, deși constituie numai aproximativ 1% din masa smalțului, îi conferă acestuia rezistență la acțiunea acizilor, enzimelor și a altor agenți corozivi, deoarece în structura sa se află unele dintre cele mai rezistente și insolubile proteine cunoscute.

Dentina. Cea mai mare parte a dintelui este alcătuită din dentină, care are o structură osoasă rezistentă. Dentina este alcătuită, în principal, din cristale de hidroxiapatită similare celor din oase, dar mult mai dense. Aceste cristale sunt înglobate într-o rețea rezistentă de fibre de colagen. Cu alte cuvinte, principalii constituenți ai dentinei sunt practic similari cu cei din structura osului. Diferența majoră constă în organizarea histologică, deoarece dentina nu conține osteoblaste, osteocite, osteoclaste sau spații destinate vaselor sangvine sau nervilor. Responsabile pentru producerea dar și pentru asigurarea nutriției dentinei sunt *odontoblastele*, celule care constituie un strat ce căptușește suprafața internă a dentinei, în vecinătatea peretelui cavității pulpare.

Sărurile de calciu din dentină îi conferă acesteia o rezistență deosebită la forțele de compresiune, în timp ce fibrele de colagen îi asigură duritatea și rezistența la forțele de tracțiune care ar putea rezulta la contactul dinților cu un obiect solid.

Cementul. Cementul este o substanță osoasă secretată de celulele *membranei periodontale,* care căptușește alveola dentară. Există multe fibre de colagen cu origine la nivelul osului maxilarului care traversează membrana periodontală și ajung la nivelul cementului. Aceste fibre de colagen împreună cu cementul mențin dintele în poziția sa. Atunci când la nivelul dinților se exercită forțe mari de tensiune, stratul de cement devine mai gros și mai rezistent. De asemenea, grosimea și rezistența cementului se amplifică odată cu înaintarea în vârstă, astfel încât gradul de fixare a dinților în maxilar va fi mai mare la vârsta adultă și ulterior.

Pulpa dintelui. În cavitatea pulpară a fiecărui dinte se găsește *pulpa,* o structură alcătuită din țesut conjunctiv, la nivelul căreia există o rețea bogată de fibre nervoase, vase de sânge și limfatice. Celulele ce căptușesc suprafața cavității pulpare sunt odontoblastele, care în perioada de formare a dintelui produc și depun dentina, dar în același timp avansează din ce în ce mai mult în cavitatea pulpară, determinând reducerea dimensiunilor acesteia. Odată cu înaintarea în vârstă, dentina nu se mai dezvoltă, iar cavitatea pulpară își va păstra constante dimensiunile. Totuși, odontoblastele sunt încă viabile și trimit proiecții în micii *tubuli dentinali* care traversează dentina; aceștia au o mare importanță în realizarea schimburilor de calciu, fosfat și alte substanțe minerale, cu dentina.

Dentiția. La om și la majoritatea mamiferelor, în timpul vieții se formează două tipuri de dinți. Primii dinți sunt numiți *dinți deciduali,* sau *dinți de lapte (dentiția temporară),* iar la om sunt în număr de 20. Erupția lor are loc între luna a șaptea și al doilea an de viață, și vor rezista până la vârsta de 6-13 ani. Fiecare dinte decidual pierdut va fi înlocuit de un dinte permanent, la aceștia adăugându-se un număr suplimentar de 8-12 molari dispuși în zona posterioară a maxilarului, astfel încât numărul total de *dinți permanenți* (*dentiția definitivă*) va fi cuprins între 28 și 32, în funcție de apariția celor patru *molari de minte* (care nu este obligatorie).

Formarea dinților. **Figura 80-15** prezintă formarea și erupția dinților. **Figura 80-15A** ilustrează invaginarea epiteliului bucal în *lamina dentară,* urmată de dezvoltarea unei structuri responsabile de formarea dintelui. Celulele epiteliale din regiunea superioară se vor transforma în ameloblaste, care produc smalțul de la exteriorul dintelui. Celulele epiteliale din regiunea inferioară vor invagina către regiunea mijlocie a dintelui, formând cavitatea pulpară și odontoblastele care secretă dentină. Astfel, smalțul va fi produs la exteriorul dintelui, iar dentina în interiorul acestuia, formându-se în acest fel dintele primar, prezentat în **Figura 80-15B.**

Erupția dinților. În prima parte a copilăriei, dinții încep să erupă în afara osului, traversând epiteliul bucal și pătrunzând în cavitatea bucală. Cauza acestei „erupții" este necunoscută, deși există mai multe terorii care încearcă să explice acest fenomen. Cel mai probabil, creșterea rădăcinii dentare, ca și a osului subiacent dintelui, determină împingerea progresivă a dintelui către cavitatea bucală.

Dezvoltarea dentiției permanente. O structură responsabilă de formarea dintelui apare încă din viața embrionară, la nivelul laminei dentare profunde, pentru fiecare dintre dinții permanenți care vor apărea după dispariția celor deciduali. Aceste structuri formează lent dinții permanenți pe parcursul primilor 6-20 ani de viață. După formarea completă a unui dinte permanent, acesta va fi împins ca și cei deciduali, de la nivelul osului către cavitatea bucală. În acest proces, dintele matur erodează rădăcina dintelui decidual și determină în cele din urmă slăbirea și căderea acestuia. La scurt timp după aceea, dintele permanent erupe și ia locul celui original.

Factorii metabolici care influențează dezvoltarea dinților. Rata de dezvoltare și viteza de erupție a dinților pot fi accelerate atât de hormonii tiroidieni cât și de hormonul de creștere. În același timp, depunerea sărurilor în perioada de formare a dinților este considerabil afectată de diverși factori metabolici, precum disponibilitatea calciului și a fosfatului în dietă, cantitatea de vitamină D prezentă, precum și rata secreției de PTH. Dacă toți acești factori sunt normali, dentina și smalțul vor avea o structură adecvată, dar dacă există deficite, mineralizarea dintelui ar putea fi afectată, astfel încât compoziția dintelui va fi anormală pe tot parcursul vieții.

Schimburile de substanțe minerale la nivelul dinților. Sărurile din compoziția dinților, ca și cele din oase, sunt alcătuite din hidroxiapatită și din carbonați sau alți cationi absorbiți, înglobați într-o structură cristalină rezistentă. În același timp, săruri noi sunt depuse în mod constant în structura dintelui, în timp ce sărurile mai vechi se resorb, proces similar celui din oase. Depunerea și absorbția se

desfășoară în principal la nivelul dentinei și al cementului, și într-o măsură foarte mică la nivelul smalțului. În smalțul dentar aceste procese se produc prin difuziune, prin schimburile de minerale cu saliva și nu cu lichidele din cavitatea pulpară.

Ratele de resorbție și de depunere a mineralelor în cement sunt aproximativ egale cu cele din oasele maxilare din vecinătate, în timp ce ratele de resorbție și depunere a mineralelor în dentină sunt de numai o treime din cele ale oaselor. Caracteristicile cementului sunt aproape identice cu cele ale osului obișnuit, incluzând prezența osteoblastelor și a osteoclastelor, în timp ce dentina nu are aceste proprietăți, după cum s-a precizat anterior. Aceste deosebiri explică fără îndoială diferențele între ratele schimburilor de substanțe minerale.

Pe scurt, la nivelul dentinei și al cementului se desfășoară continuu schimburi de substanțe minerale, cu toate că mecanismul schimburilor din dentină nu a fost complet elucidat. Pe de altă parte, schimburile minerale la nivelul smalțului sunt extrem de lente, astfel încât acesta își păstrează cea mai mare parte a componentelor minerale originale pe tot parcursul vieții.

Anomaliile dentare

Cele mai frecvente anomalii dentare sunt *cariile* și *malocluzia*. Cariile constituie eroziuni ale dintelui, în timp ce malocluzia reprezintă contactul defectuos al celor două arcade dentare în momentul ocluziei.

Cariile dentare și rolul bacteriilor și al glucidelor din alimentație. Cariile dentare sunt cauzate de acțiunea bacteriilor asupra dinților, cel mai frecvent implicat fiind *Streptococcus mutans*. Prima etapă în procesul de apariție a cariilor este depunerea la nivelul dintelui a *plăcii dentare*, o peliculă care conține produși precipitați din salivă și din alimente. Această placă este populată de un număr mare de bacterii care au capacitatea de a produce carii. Viabilitatea acestor bacterii este strict dependentă de cantitatea de glucide disponibilă pentru hrănirea lor. În prezența glucidelor, sistemele metabolice sunt intens activate, iar bacteriile se multiplică. În plus, ele produc acizi (în principal acid lactic) și enzime proteolitice. Acizii sunt principalii factori responsabili pentru producerea cariilor, deoarece sărurile de calciu ale dinților se dizolvă lent într-un mediu puternic acid. După resorbția sărurilor, matricea organică rămasă este rapid digerată de enzimele proteolitice.

Smalțul dinților constituie principala barieră în dezvoltarea cariilor. Smalțul este mult mai rezistent la acțiunea demineralizantă a acizilor decât dentina, în principal deoarece cristalele din componența sa sunt compacte, dar și pentru că fiecare cristal al smalțului are un volum de aproximativ 200 de ori mai mare decât cristalul din componența dentinei. După ce procesul cariogen a pătruns prin smalț până la dentină, evoluția ulterioară va fi mult mai rapidă, din cauza solubilității crescute a sărurilor din dentină.

Având în vedere relația de dependență între bacteriile cariogene și glucidele necesare pentru nutriția lor, s-a afirmat adesea că o dietă cu un conținut bogat în glucide va determina o dezvoltare excesivă a cariilor. Totuși, nu cantitatea totală de glucide ingerate este importantă, ci frecvența cu care acestea sunt incluse în alimentație. Dacă glucidele sunt ingerate în cantități mici dar frecvent pe tot parcursul zilei, de exemplu sub formă de bomboane, bacteriilor li se pune la dispoziție substratul metabolic preferat timp de mai multe ore pe zi, iar dezvoltarea cariilor este mult accelerată.

Rolul fluorului în prevenirea formării cariilor. La copii, rezistența smalțului dentar este mult mai mare în cazul ingerării de apă ce conține de fluor decât în cazul absenței fluorului. Fluorul nu amplifică duritatea dinților, dar ionii de fluor înlocuiesc mulți dintre ionii de hidroxil din cristalele de hidroxiapatită, fapt care scade de câteva ori solubilitatea smalțului. În același timp, fluorul poate fi toxic pentru bacterii. De asemenea, dacă la suprafața smalțului apar mici eroziuni, se presupune că fluorul stimulează depunerea fosfatului de calciu care contribuie la procesul de „reparare" a leziunilor smalțului. Indiferent de natura exactă a mecanismului prin care fluorul protejează dinții, este cunoscut faptul că prezența unor cantități mici de fluor depuse în smalț crește de trei ori rezistența dinților la carii, în comparație cu dinții lipsiți de fluor.

Malocluzia. Malocluzia este cauzată în general de o anomalie ereditară care determină creșterea într-o poziție anormală a dinților de pe unul din maxilare. În malocluzie dinții nu sunt angrenați corect și în consecință nu pot îndeplini adecvat funcțiile de fragmentare și tăiere a alimentelor. Ocazional, malocluzia poate fi rezultatul dispunerii anormale a mandibulei față de maxilar, ceea ce determină efecte nedorite precum durere în articulația temporo-mandibulară și deteriorarea dinților.

Medicul specialist în ortodonție poate corecta malocluzia prin aplicarea unei presiuni ușoare dar prelungite la nivelul dinților, cu ajutorul unui aparat dentar. Presiunea exercitată va determina resorbția osului alveolar din zona comprimată a dintelui și depunerea de os nou în regiunea aflată sub tensiune. În acest fel, dintele se deplasează treptat într-o nouă poziție, direcția deplasării fiind influențată de presiunea aplicată.

Bibliografie

Alfadda TI, Saleh AM, Houillier P, Geibel JP: Calcium-sensing receptor 20 years later. Am J Physiol Cell Physiol 307:C221, 2014.

Bauer DC: Clinical practice. Calcium supplements and fracture prevention. N Engl J Med 369:1537, 2013.

Crane JL, Cao X: Bone marrow mesenchymal stem cells and TGF-β signaling in bone remodeling. J Clin Invest 124:466, 2014.

Elder CJ, Bishop NJ: Rickets. Lancet 383:1665, 2014.

Hoenderop JG, Nilius B, Bindels RJ: Calcium absorption across epithelia. Physiol Rev 85:373, 2005.

Holick MF: Vitamin D deficiency. N Engl J Med 357:266, 2007.

Imai Y, Youn MY, Inoue K, et al: Nuclear receptors in bone physiology and diseases. Physiol Rev 93:481, 2013.

Jones G, Strugnell SA, DeLuca HF: Current understanding of the molecular actions of vitamin D. Physiol Rev 78:1193, 1998.

Khosla S, Amin S, Orwoll E: Osteoporosis in men. Endocr Rev 29:441, 2008.

Khosla S, Oursler MJ, Monroe DG: Estrogen and the skeleton. Trends Endocrinol Metab 23:576, 2012.

Khosla S, Westendorf JJ, Oursler MJ: Building bone to reverse osteoporosis and repair fractures. J Clin Invest 118:421, 2008.

Kopic S, Geibel JP: Gastric acid, calcium absorption, and their impact on bone health. Physiol Rev 93:189, 2013.

Marcocci C, Cetani F: Clinical practice. Primary hyperparathyroidism. N Engl J Med 365:2389, 2011.

Martin A, David V, Quarles LD: Regulation and function of the FGF23/klotho endocrine pathways. Physiol Rev 92:131, 2012.

Marx SJ: Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders. N Engl J Med 343:1863, 2000.

Quarles LD: Endocrine functions of bone in mineral metabolism regulation. J Clin Invest 118:3820, 2008.

Ralston SH: Clinical practice. Paget's disease of bone. N Engl J Med 368:644, 2013.

Rosen CJ: Clinical practice. Vitamin D insufficiency. N Engl J Med 364:248, 2011.

Seeman E, Delmas PD: Bone quality—the material and structural basis of bone strength and fragility. N Engl J Med 354:2250, 2006.

Shoback D: Clinical practice. Hypoparathyroidism. N Engl J Med 359:391, 2008.

Silver J, Kilav R, Naveh-Many T: Mechanisms of secondary hyperparathyroidism. Am J Physiol Renal Physiol 283:F367, 2002.

Tordoff MG: Calcium: taste, intake, and appetite. Physiol Rev 81: 1567, 2001.

Zaidi M, Buettner C, Sun L, Iqbal J: Minireview: the link between fat and bone: does mass beget mass? Endocrinology 153:2070, 2012.

Funcțiile de reproducere și hormonale la bărbat (și funcția glandei pineale)

Funcțiile de reproduce ale bărbatului pot fi împărțite în trei subdiviziuni majore: (1) spermatogeneza, care înseamă formarea spermei; (2) desfășurarea actului sexual masculin; și (3) reglarea funcțiilor de reproducere masculine de către diferiți hormoni. Acestor funcții de reproducere li se adaugă efectele hormonilor sexuali masculini asupra caracterelor sexuale secundare, a metabolismului celular, a creșterii și a altor funcții ale organismului.

Anatomia funcțională a organelor sexuale masculine

În **Figura 81-1A** sunt ilustrate diferitele regiuni ale sistemului de reproducere masculin, iar **Figura 81-1B** prezintă detalii referitoare la structura testiculului și a epididimului. Testiculul este alcătuit din până la 900 *tubi seminiferi* contorți, fiecare având o lungime medie de peste jumătate de metru, în care se formează spermatozoizii. Spermatozoizii sunt apoi eliberați în *epididim*, un alt tub contort care are o lungime de aproximativ 6 metri. Epididimul se continuă cu *ductul (canalul) deferent*, care imediat înainte de a pătrunde în corpul *glandei prostate* se lărgește formând *ampula canalului deferent*.

Cele două *vezicule seminale*, localizate de o parte și de alta a prostatei, își elimină secrețiile în terminația prostatică a ampulei, iar conținutul ampulei și al veziculelor seminale va trece apoi într-un *duct ejaculator*, traversând corpul prostatei și eliminându-se în *uretra internă*. *Ductele prostatice*, la rândul lor, evacuează secrețiile în ductul ejaculator, și de aici în uretra prostatică.

În sfârșit, *uretra* constituie ultimul segment de legătură între testicul și exterior. La acest nivel se găsește mucusul secretat de numeroasele *glande uretrale* de dimensiuni mici localizate pe întreaga lungime a uretrei, și în special de *glandele bulbouretrale* (glandele Cowper) localizate în proximitatea originii uretrei.

SPERMATOGENEZA

În timpul formării embrionului, *celulele germinale primordiale* migrează la nivelul testiculelor, devenind celule germinale imature numite *spermatogonii*, dispuse în două sau trei straturi pe suprafața internă a *tubilor seminiferi* (o secțiune transversală a unui tub seminifer este prezentată în **Figura 81-2A**). Începând de la pubertate, spermatogoniile suferă mai multe diviziuni mitotice și continuă să prolifereze și să se diferențieze, trecând prin diferite faze de dezvoltare, până la formarea spermatozoizilor, după cum se poate observa în **Figura 81-2B**.

ETAPELE SPERMATOGENEZEI

Spermatogeneza se desfășoară pe întreaga durată a vieții sexuale active în tubii seminiferi ca rezultat al stimulării exercitate de hormoni gonadotropi ai hipofizei anterioare. Spermatogeneza debutează în medie la vârsta de 13 ani și continuă tot restul vieții, reducându-se însă marcat odată cu înaintarea în vârstă.

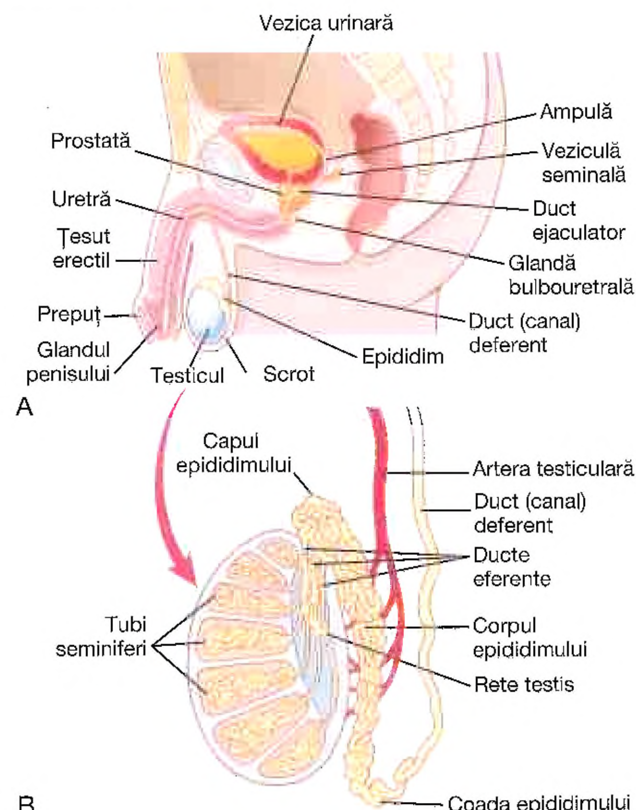


Figura 81-1. A, Sistemul reproducător masculin. **B,** Structura internă a testiculului și legătura între testicul și epididim. (**A,** *Modificat după Bloom V, Fawcett DW: Textbook of Histology, 10th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1975.* **B,** *Modificat după Guyton AC: Anatomy and Physiology. Philadelphia: Saunders College Publishing, 1985.*)

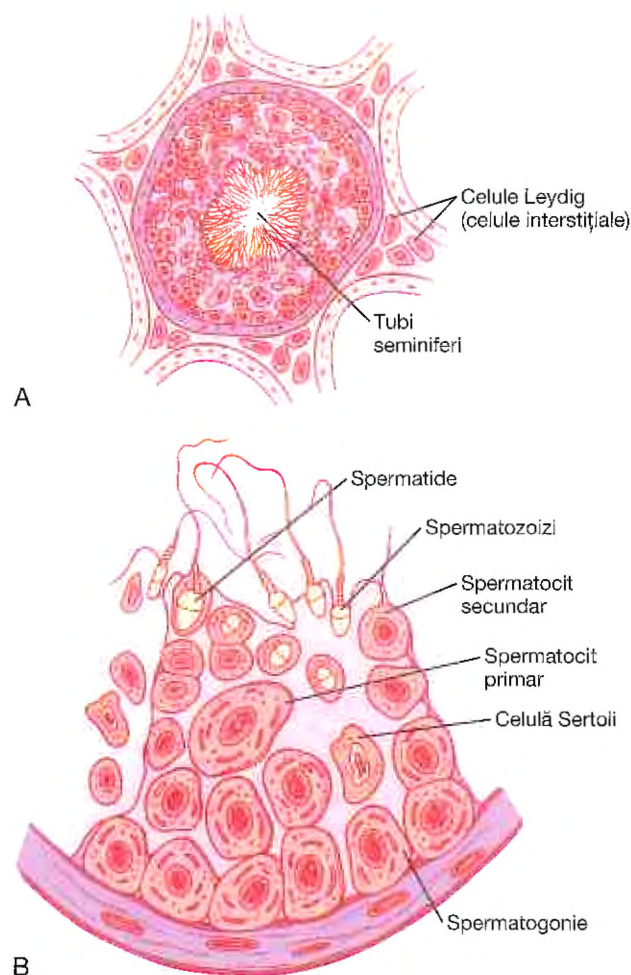


Figura 81-2. A, Secțiune transversală printr-un tub seminifer. **B,** Etapele dezvoltării spermatozoizilor din spermatogonii.

În prima etapă a spermatogenezei, spermatogoniile migrează printre *celulele Sertoli* către lumenul central al tubilor seminiferi. Celulele Sertoli sunt celule de dimensiuni mari, prevăzute cu prelungiri citoplasmatice care înconjoară spermatogonia aflată în dezvoltare pe întregul parcurs către lumenul central al tubului seminifer.

Meioza. Spermatogoniile care traversează bariera constituită de celulele Sertoli se modifică treptat și se măresc, devenind *spermatocite primare* (**Figura 81-3**). Fiecare dintre aceste spermatocite primare va suferi o diviziune meiotică, cu formarea a două *spermatocite secundare.* După alte câteva zile, spermatocitele secundare se vor divide, formând spermatide care vor fi supuse unor ultime modificări înainte de a deveni *spermatozoizi.*

Pe parcursul transformării de la stadiul de spermatocit la stadiul de spermatidă, cei 46 de cromozomi (23 de perechi de cromozomi) ai spermatocitelor vor suferi un proces de diviziune, astfel încât 23 de cromozomi vor fi înglobați într-o spermatidă, iar ceilalți 23 în cealaltă spermatidă. Această diviziune presupune și o împărțire a genelor cromozomiale, astfel încât jumătate din caracteristicile genetice ale fătului

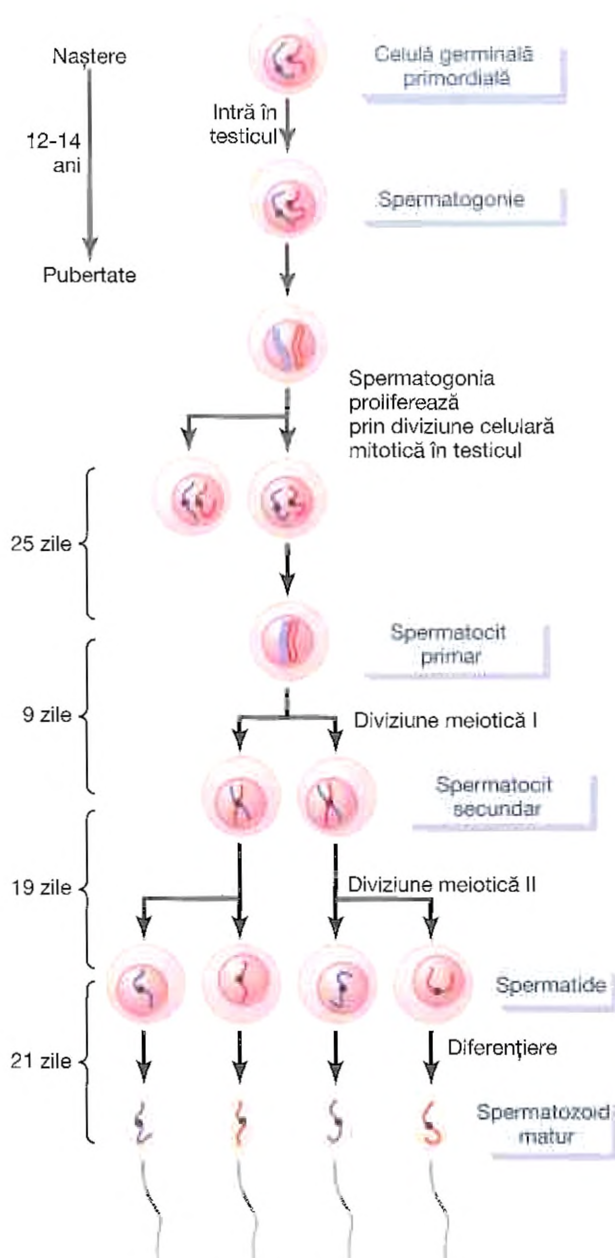


Figura 81-3. Diviziunea celulară în timpul spermatogenezei. În timpul dezvoltării embrionare, celulele germinale primordiale migrează la nivelul testiculelor, unde devin spermatogonii. La pubertate (de obicei la vârsta de 12-14 ani), spermatogoniile proliferează rapid prin mitoză. Unele încep diviziunea prin meioză devenind spermatocite primare, iar în urma primei diviziuni meiotice devin spermatocite secundare. După finalizarea celei de-a doua diviziuni meiotice, spermatocitele secundare vor determina apariția spermatidelor, care prin diferențiere vor forma spermatozoizi.

sunt furnizate de tată, în timp ce cealaltă jumătate va avea ca sursă materialul genetic matern, provenit din ovocit.

Procesul complet de spermatogeneză, de la stadiul de spermatogonie la cel de spermatozoid are o durată de 74 de zile.

Cromozomii sexuali. În fiecare spermatogonie, una dintre cele 23 de perechi de cromozomi poartă informația genetică

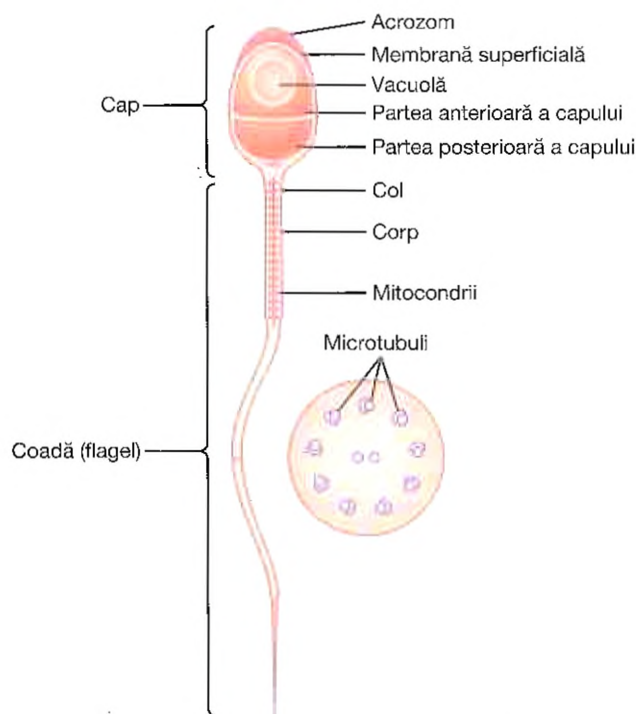


Figura 81-4. Structura spermatozoidului uman.

ce va determina sexul descendenților. Această pereche este alcătuită dintr-un cromozom X care este numit *cromozomul feminin* și un cromozom Y, *cromozomul masculin.* În timpul diviziunii meiotice, cromozomul masculin Y va fi înglobat într-o spermatidă care devine ulterior *spermatozoid masculin*, iar cromozomul feminin va fi înglobat într-o altă spermatidă, care va deveni *spermatozoid feminin.* Sexul descendentului este determinat de acel tip de spermatozoid care va fecunda ovulul. Acest aspect va fi prezentat pe larg în Capitolul 83.

Formarea spermatozoizilor. În momentul formării inițiale a spermatidelor, acestea păstrează caracteristicile obișnuite ale celulelor epitelioide, însă în scurt timp încep să se diferențieze și să se alungească, luând aspectul de spermatozoid. După cum se observă în **Figura 81-4,** fiecare spermatozoid este alcătuit dintr-un *cap* și dintr-o *coadă.* Capul spermatozoidului conține nucleul celular condensat, înconjurat de un strat citoplasmatic foarte subțire și de membrana celulară. La exteriorul celor două treimi anterioare ale capului se află o membrană îngroșată care poartă numele de *acrozom* și este alcătuită în principal din aparatul Golgi. Acrozomul conține mai multe enzime similare cu cele întâlnite în lizozomii unei celule obișnuite, printre care *hialuronidaza* (care poate digera filamentele proteoglicanice tisulare) și *enzime proteolitice* extrem de active (care pot digera proteine). Aceste enzime joacă un rol foarte important, permițând spermatozoidului să pătrundă în interiorul ovulului și să îl fecundeze.

Coada spermatozoidului, numită *flagel,* prezintă trei componente majore: (1) un schelet central alcătuit din 11 microtubuli, care împreună poată numele de *axonemă* (structura acesteia fiind similară cu cea a cililor de pe suprafața altor tipuri de celule descrise în Capitolul 2); (2) o membrană celulară subțire care acoperă axonema; și (3) o aglomerare de mitocondrii care înconjoară axonema în porțiunea proximală a cozii (numită *corpul flagelului*).

Mișcarea pendulară a cozii (mișcarea flagelului) este cea care asigură mobilitatea spermatozoidului. Această mișcare este rezultatul unei translații longitudinale ritmice între tubulii anteriori și posteriori care formează axonema. Energia necesară acestui proces este furnizată de adenozin trifosfatul sintetizat de mitocondriile din corpul flagelului.

Spermatozoizii normali se deplasează într-un mediu lichid cu o viteză cuprinsă între 1 și 4 mm/min, care le permite înaintarea de-a lungul tractului genital feminin pentru a ajunge la ovul.

Factori hormonali care stimulează spermatogeneza

Rolul hormonilor în reproducere va fi discutat pe larg ulterior; în acest moment vor fi menționați hormonii care exercită acțiuni importante în procesul de spermatogeneză:

1. *Testosteronul,* secretat de *celulele Leydig* localizate în interstițiul testicular (a se vedea **Figura 81-2**), are un rol esențial în creșterea și diviziunea celulelor germinale testiculare, aceasta fiind prima etapă în procesul de formare a spermatozoizilor.
2. *Hormonul luteinizant,* secretat de hipofiza anterioară, stimulează secreția de testosteron a celulelor Leydig.
3. *Hormonul foliculostimulant,* secretat de asemenea de hipofiza anterioară, stimulează *celulele Sertoli*; în absența acestui efect, transformarea spermatidelor în spermatozoizi (procesul de spermiogeneză) nu mai are loc.
4. *Estrogenii,* formați din testosteron în celulele Sertoli atunci când acestea sunt stimulate de către hormonul foliculostimulant, au și ei probabil un rol esențial în spermiogeneză.
5. *Hormonul de creștere* (precum și majoritatea celorlalți hormoni ai organismului) este necesar pentru reglarea funcțiilor metabolice bazale ale testiculelor. Hormonul de creștere stimulează în mod specific diviziunea primară a spermatogoniilor; în absența lui, de exemplu în nanismul hipofizar, spermatogeneza este deficitară sau absentă, conducând la infertilitate.

Maturarea spermatozoizilor în epididim

După formarea în tubii seminiferi, spermatozoizii necesită câteva zile pentru a străbate întreaga lungime de 6 metri a *epididimului.* Spermatozoizii izolați din tubii seminiferi și din porțiunile inițiale ale epididimului sunt imobili și nu pot fecunda ovulul. Cu toate acestea, după ce rămân în epididim o perioadă de 18-24 de ore, spermatozoizii dezvoltă *capacitatea de mișcare,* deși mai multe proteine inhibitorii

din lichidul epididimar încă împiedică motilitatea până după momentul ejaculării.

Depozitarea spermatozoizilor în testicule. Cele două testicule ale adultului produc zilnic până la 120 milioane de spermatozoizi. Majoritatea sunt depozitați în epididim, dar o mică parte a acestora poate fi depozitată în canalele deferente. Ei pot rămâne depozitați cel puțin o lună de zile, păstrându-și fertilitatea. În această perioadă, spermatozoizii sunt menținuți într-o stare de inactivitate deplină sub acțiunea mai multor substanțe inhibitorii din secreția ductelor. În schimb, în cazul unei activități sexuale intense și a unor ejaculări frecvente, depozitarea spermatozoizilor poate să nu dureze mai mult de câteva zile.

După ejaculare, spermatozoizii devin mobili și dobândesc capacitatea de a fecunda ovulul, proces care poartă numele de *maturare.* Celulele Sertoli și epiteliul epididimar secretă un lichid nutritiv special care este ejaculat împreună cu spermatozoizii. Acest lichid conține hormoni (printre care testosteron și estrogeni), enzime și substanțe nutritive speciale care sunt esențiale pentru maturarea spermatozoizilor.

Fiziologia spermatozoizilor maturi. Spermatozoizii normali și fertili au capacitatea de a efectua mișcări elicoidale în mediu lichid cu viteze cuprinse între 1 și 4 mm/min. Activitatea spermatozoizilor este intens amplificată într-un mediu neutru sau ușor alcalin, cum este cel din lichidul de ejaculare, și este deprimată marcat în mediu ușor acid. Un mediu puternic acid poate determina moartea rapidă a spermatozoizilor.

Activitatea spermatozoizilor este puternic amplificată de creșterea temperaturii, dar același lucru este valabil și pentru rata metabolismului, fapt ce determină scurtarea marcată a duratei de viață a spermatozoizilor. Cu toate că spermatozoizii pot supraviețui mai multe săptămâni în starea de inactivitate din ductele deferente ale testiculelor, speranța de viață a spermatozoizilor ejaculați în tractul genital feminin este de numai 1-2 zile.

FUNCȚIILE VEZICULELOR SEMINALE

Fiecare veziculă seminală constă dintr-un tub cu aspect tortuos și septat tapetat cu un epiteliu secretor ce secretă o substanță mucoidă care conține din abundență *fructoză, acid citric* și alte substanțe nutritive, dar și cantități mari de *prostaglandine* și *fibrinogen.* În timpul procesului de emisie și ejaculare, fiecare veziculă seminală își elimină conținutul în ductul ejaculator, la scurt timp după ce canalul deferent a eliminat spermatozoizii. Acest lucru contribuie la amplificarea marcată a volumului lichidului spermatic, iar fructoza și celelalte substanțe din lichidul seminal au o valoare nutritivă considerabilă pentru spermatozoizi până când unul dintre spermatozoizi va fecunda ovulul.

Se consideră că prostaglandinele facilitează fecundarea prin două mecanisme: (1) interacționează cu mucusul cervical feminin și crește sensibilitatea acestuia la mișcările spermatozoizilor și (2) posibil prin inducerea unor contracții peristaltice inverse, retrograde, ale uterului și ale trompelor uterine, ce deplasează spermatozoizii ejaculați către ovare (un număr mic de spermatozoizi atinge extremitatea superioară a trompelor uterine în mai puțin de 5 minute).

FUNCȚIILE GLANDEI PROSTATE

Glanda prostată secretă un lichid subțire, lăptos, care conține calciu, ion citrat și fosfat, o enzimă de coagulare și profibrinolizină. În timpul emisiei, capsula glandei prostate se contractă simultan cu canalul deferent, astfel încât lichidul prostatic subțire și lăptos contribuie la amplificarea suplimentară a volumului spermatic. Lichidul prostatic este ușor alcalin, caracteristică foarte importantă pentru succesul fecundării ovulului, deoarece lichidul din canalul deferent este relativ acid din cauza prezenței acidului citric și a produșilor finali de metabolism ai spermatozoizilor, iar această aciditate inhibă fertilitatea spermatozoizilor. De asemenea, secrețiile vaginale feminine sunt acide (pH între 3,5 și 4,0). Spermatozoizii au o mobilitate optimă atunci când pH-ul lichidului înconjurător atinge valori de aproximativ 6,0-6,5. În consecință, probabil că lichidul prostatic ușor alcalin contribuie la neutralizarea acidității celorlalte lichide seminale în timpul ejaculării și astfel amplifică motilitatea și fertilitatea spermatozoizilor.

LICHIDUL SPERMATIC

Sperma, care este ejaculată în timpul actului sexual masculin, este alcătuită din lichidul și spermatozoizii din canalele deferente (aproximativ 10% din total), lichidul din veziculele seminale (aproximativ 60%), lichidul prostatic (aproximativ 30%) și cantități mici de lichid provenit din glandele mucoase, în special din glandele bulbouretrale. Astfel, cea mai mare parte a volumului spermei este reprezentată de lichidul din veziculele seminale, care este ejaculat ultimul și are rolul de a mobiliza spermatozoizii din ductul ejaculator și din uretră.

Valoarea medie a pH-ului spermei este de aproximativ 7,5, efectul alcalin al lichidului prostatic neutralizând complet ușoara aciditate a celorlalte componente spermatice. Lichidul prostatic conferă spermei un aspect lăptos, iar lichidul din veziculele seminale și din glandele mucoase este responsabil de consistența mucoidă. De asemenea, enzima de coagulare din lichidul prostatic acționează asupra fibrinogenului din lichidul veziculelor seminale inducând formarea unui cheag slab de fibrină, ce menține spermatozoizii în regiunile profunde ale vaginului, la nivelul colului uterin. Cheagul se dizolvă ulterior în următoarele 15-30 minute sub acțiunea fibrinolizinei formate din profibrinolizina prostatică. În primele minute după ejaculare spermatozoizii rămân relativ imobili, posibil din cauza vâscozității cheagului. Pe măsură ce cheagul de dizolvă, spermatozoizii devin din ce în ce mai mobili.

Deși spermatozoizii pot supraviețui timp de mai multe săptămâni în tractul genital masculin, odată ejaculați în spermă, durata lor maximă de viață este de numai 24-48 ore, la temperatura corpului. Totuși, spermatozoizii pot fi

depozitați la temperaturi mai scăzute timp de câteva săptămâni, iar atunci când sunt înghețați la temperaturi sub -100°C, pot fi păstrați ani de zile.

„Capacitarea" spermatozoizilor este necesară pentru fecundarea ovulului

Deși spermatozoizii sunt considerați a fi „maturi" în momentul în care părăsesc epididimul, activitatea lor este îngrădită de mai mulți factori inhibitori secretați de epiteliile ductelor genitale. Prin urmare, după expulzarea inițială în lichidul seminal, aceștia sunt incapabili de a fecunda ovulul. Însă, după contactul cu lichidele din tractul genital feminin, se produc mai multe modificări care determină activarea spermatozoizilor în vederea procesului final de fecundare. Aceste transformări sunt numite colectiv *capacitarea spermatozoizilor*, proces care necesită în mod normal între 1 și 10 ore. Au loc următoarele modificări:

1. Lichidele din uter și din trompele uterine elimină diverșii factori inhibitori care suprimă activitatea spermatozoizilor în tractul genital masculin.
2. În perioada în care spermatozoizii se află în lichidele ductelor genitale masculine, ei sunt în permanență expuși unui număr mare de vezicule mobile din tubii seminiferi, ce conțin cantități crescute de colesterol. Colesterolul este depus în mod continuu la nivelul membranei celulare care acoperă acrozomul spermatozoidului, îngroșând-o și împiedicând astfel eliberarea enzimelor. După ejaculare, spermatozoizii depozitați în vagin se separă de veziculele de colesterol pe măsură ce avansează către cavitatea uterină, și în următoarele ore își pierd o mare parte din surplusul de colesterol. În acest fel, membrana capului spermatozoidului (acrozomul) devine mult mai subțire.
3. Membrana spermatozoidului își amplifică de asemenea permeabilitatea pentru ionii de calciu, astfel încât calciul pătrunde în cantități mari în celule și modifică activitatea flagelului, conferindu-i o mișcare puternică asemănătoare unui bici, în contrast cu caracterul slab ondulant al mișcărilor sale anterioare. În plus, ionii de calciu induc modificări ale membranei celulare care acoperă regiunea proximală a acrozomului, permițând eliberarea rapidă și facilă a enzimelor pe măsură ce spermatozoidul penetrează masa de celule granuloase ce înconjoară ovulul, dar și amplificarea acestui proces în momentul penetrării zonei pellucida a ovulului.

Astfel, în timpul procesului de capacitare au loc numeroase modificări. În absența acestora, spermatozoizii sunt incapabili de a pătrunde în interiorul ovulului și de a-l fecunda.

Enzimele acrozomului, „reacția acrozomală" și penetrarea ovocitului

În acrozomul spermatozoidului sunt depozitate cantități mari de *hialuronidază* și *enzime proteolitice*. Hialuronidaza depolimerizează polimerii de acid hialuronic din cementul intracelular care unește celulele granuloasei ovariene. Enzimele proteolitice digeră proteinele din elementele structurale ale celulelor care continuă să adere de ovul.

În momentul în care ovulul este expulzat din foliculul ovarian în trompa uterină, acesta continuă să fie înconjurat de mai multe straturi de celule granuloase. Pentru ca spermatozoidul să poată fecunda ovulul, acesta trebuie inițial să înlăture straturile de celule granuloase și apoi să penetreze învelișul gros al ovulului, *zona pellucida*. În acest scop sunt eliberate enzimele depozitate în acrozom. Se consideră că dintre acestea, hialuronidaza are un rol deosebit de important în crearea de spații printre celulele granuloase prin care spermatozoizii să poată ajunge la ovul.

Când spermatozoidul atinge zona pellucida a ovulului, membrana anterioară a spermatozoidului se leagă specific de proteine receptor ale zonei pellucida. Ulterior, acrozomul se dezintegrează rapid, cu eliberarea enzimelor acrozomale. În câteva minute, aceste enzime deschid căi de acces pentru a permite traversarea de către capul spermatozoidului a zonei pellucida, către interiorul ovulului. Într-un interval de 30 de minute, membranele celulare ale capului spermatozoidului și ale ovocitului vor fuziona formând o singură celulă. În același timp, materialul genetic al spermatozoidului și cel al ovocitului se vor combina, formând un genom celular complet nou care conține un număr egal de cromozomi și gene de la mamă și de la tată. Acesta este procesul de *fecundare*; ulterior embrionul începe să se dezvolte, după cum se va discuta în Capitolul 83.

De ce pătrunde un singur spermatozoid în ovocit?

Având în vedere numărul foarte mare de spermatozoizi, care este explicația faptului că numai unul pătrunde în ovocit? Motivul nu este în întregime cunoscut, dar s-a constatat că într-un interval de câteva minute de la momentul în care primul spermatozoid penetrează zona pellucida a ovulului, se declanșează un influx de ioni de calciu prin membrana ovocitului, fapt care determină eliberarea prin exocitoză a numeroase granule corticale din ovocit în spațiul perivitelin. Aceste granule conțin substanțe care impregnează toate regiunile zonei pellucida și împiedică atașarea altor spermatozoizi, inducând chiar separarea spermatozoizilor deja legați. Astfel, nu va exista aproape niciodată mai mult de un spermatozoid care să pătrundă în ovocit în procesul de fecundare.

Spermatogeneza anormală și fertilitatea masculină

Epiteliul tubilor seminiferi poate fi afectat de mai multe afecțiuni. De exemplu, *orhita* bilaterală (inflamația) ce apare în urma *parotiditei epidemice (oreion)* determină sterilitate la unii dintre bărbații afectați. De asemenea, unii băieți se nasc cu o degenerare a epiteliilor tubulare indusă de stricturi ale ductelor genitale sau de alte anomalii. În sfârșit, o altă cauză de sterilitate, de obicei temporară, o constituie *temperatura excesiv de crescută la nivel testicular*.

Efectul temperaturii asupra spermatogenezei. Creșterea temperaturii la nivelul testiculelor poate împiedica spermatogeneza inducând degenerarea majorității celulelor din tubii seminiferi, cu excepția spermatogoniilor. S-a afirmat adesea că motivul pentru care testiculele sunt localizate în scrot este de a menține la nivelul acestor glande o temperatură mai mică decât cea internă a organismului, de obicei cu aproximativ 2°C. În zilele răcoroase, reflexele scrotale determină contracția mușchilor scrotului, aducând testiculele în contact cu corpul pentru a menține această diferență de numai 2°C. În acest fel, scrotul acționează ca un mecanism de răcire a testiculelor (dar o răcire *controlată*), în lipsa căruia spermatogeneza ar putea fi deficitară când temperatura mediului înconjurător este crescută.

Criptorhidia. Criptorhidia desemnează incapacitatea testiculelor de a coborî din abdomen în scrot, la naștere sau imediat după aceea. În dezvoltarea fătului de sex masculin, testiculele își au originea în crestele genitale din abdomen. În mod normal, cu numai 3-4 săptămâni înainte de naștere, testiculele coboară prin canalul inghinal în scrot. Uneori acest proces nu are loc, sau se desfășoară incomplet, astfel încât unul sau ambele testicule rămân în abdomen, în canalul inghinal sau în oricare alt loc de pe traseul de coborâre.

Un testicul care rămâne în cavitatea abdominală nu are capacitatea de a forma spermatozoizi. Epiteliul tubular degenerează și rămân numai structurile interstițiale ale testiculului. S-a afirmat că temperatura intraabdominală mai mare cu numai câteva grade decât cea a scrotului este suficientă pentru a induce această degenerare a epiteliului tubular, urmată de sterilitate, dar acest lucru nu a fost demonstrat. Totuși, din acest motiv, la băieții cu criptorhidie se practică intervenții chirurgicale de aducere a testiculului din cavitatea abdominală în scrot, înainte de începerea activității sexuale.

Secreția de testosteron a testiculelor fetale este stimulul fiziologic care induce coborârea testiculelor din abdomen în scrot. În consecință, în multe cazuri, dacă nu chiar în majoritatea situațiilor, criptorhidia este determinată de o dezvoltare anormală a testiculelor care nu au capacitatea de a secreta cantități adecvate de testosteron. La acești pacienți, probabilitatea ca intervenția chirurgicală corectoare să fie încununată de succes este mică.

Influența numărului de spermatozoizi asupra fertilității. Cantitatea de spermă ejaculată în mod normal în timpul actului sexual este în medie de aproximativ 3,5 mililitri, iar în fiecare mililitru de spermă există în medie un număr de 120 milioane de spermatozoizi, deși chiar la bărbații „normali" acest număr poate varia între 35 milioane și 200 milioane. Acest lucru înseamnă că în cei câțiva mililitri de ejaculat există în medie un număr de 400 milioane de spermatozoizi. Scăderea numărului de spermatozoizi sub 20 de milioane indică în general un status infertil. Astfel, chiar dacă pentru fecundarea ovulului este necesar un singur spermatozoid, din motive necunoscute, lichidul ejaculat trebuie să conțină un număr foarte mare de spermatozoizi pentru ca fecundarea să poată avea loc.

Influența morfologiei și a motilității spermatozoizilor asupra fertilității. Există bărbați care au un număr normal de spermatozoizi, dar cu toate acestea sunt infertili. În aceste cazuri se constată de obicei anomalii morfologice la aproape jumătate din numărul total de spermatozoizi: aceștia pot avea două capete, capete cu forme anormale sau cozi anormale, după cum se observă în **Figura 81-5.** Alteori, spermatozoizii par a avea structură normală, dar din motive neelucidate sunt complet sau relativ imobili. Atunci când majoritatea spermatozoizilor sunt anormali din punct de vedere morfologic sau sunt imobili, persoana respectivă va fi probabil infertilă, chiar dacă restul spermatozoizilor par a fi normali.



Figura 81-5. Spermatozoizi anormali infertili, în comparație cu un spermatozoid normal, în dreapta.

ACTUL SEXUAL MASCULIN

STIMULII NEURONALI CARE INDUC DESFĂȘURAREA ACTULUI SEXUAL MASCULIN

Cea mai importantă sursă de impulsuri nervoase senzoriale care induc inițierea actului sexual la bărbat este *glandul penian.* Acesta are în componența sa un sistem special de terminații nervoase senzitive și senzoriale ce transmite către sistemul nervos central un tip special de senzații numite *senzațiile sexuale.* Efectul de masaj pe care actul sexual îl exercită aspra glandului induce stimularea terminațiilor senzoriale, impulsurile sexuale fiind transmise ulterior pe calea nervilor rușinoși, apoi prin plexul sacral către regiunea sacrală a măduvei spinării, și în cele din urmă ascendent prin măduvă către regiuni neidentificate ale creierului.

Impulsurile nervoase care ajung la măduva spinării pot proveni și din regiuni adiacente penisului și au rolul de a facilita stimularea în timpul actului sexual. De exemplu, stimularea epiteliului anal, a scrotului și, în general, a structurilor perineale, poate determina trimiterea către măduvă a unor semnale care amplifică senzațiile sexuale. Senzațiile sexuale pot avea originea și în structuri interne, precum zone din uretră, vezica urinară, prostată, veziculele seminale, testicule sau canalul deferent. Una dintre cauzele „instinctului sexual" este acumularea secrețiilor în organele sexuale. Infecțiile sau inflamațiile ușoare ale acestor organe

pot amplifica uneori o dorința sexuală, iar unele dintre medicamentele „afrodisiace", precum cantaridina, amplifică dorința sexuală prin efectul iritant pe care îl au la nivelul vezicii urinare și al mucoasei uretrale, ce induce inflamație și congestie vasculară.

Aspectele psihice ale stimulării sexuale masculine. Stimulii psihici adecvați pot crește marcat capacitatea unei persoane de a efectua actul sexual. Gândurile cu conotații sexuale sau uneori numai un vis care implică un act sexual pot determina inițierea actului sexual, culminând cu ejacularea. Astfel se explică *emisiile nocturne* din timpul visurilor, numite adesea „vise ude" (poluție), care apar la mulți bărbați în anumite etape ale vieții sexuale, în special în adolescență.

Integrarea actului sexual masculin la nivelul măduvei spinării. Cu toate că factorii psihici joacă de obicei un rol important în actul sexual masculin, pe care îl pot iniția sau inhiba, funcțiile cerebrale nu sunt probabil necesare pentru desfășurarea acestuia, având în vedere că stimularea genitală adecvată poate determina ejaculare la unele animale și uneori la om, chiar după secționarea măduvei spinării superior de regiunea lombară. Actul sexual masculin este rezultatul unor mecanisme reflexe intrinseci, ai căror centrii se găsesc în măduva sacrală și lombară, iar aceste mecanisme pot fi inițiate fie prin stimulare psihică la nivel cerebral, fie prin stimularea directă a organelor genitale, sau cel mai adesea de o asociere a celor două.

ETAPELE ACTULUI SEXUAL MASCULIN

Erecția peniană – rolul inervației parasimpatice. Erecția peniană este primul efect al stimulării sexuale masculine, iar gradul erecției este proporțional cu gradul stimulării, indiferent dacă aceasta este fizică sau psihică. Erecția este produsă de impulsuri parasimpatice ce sunt transmise din zona sacrală a măduvei spinării către penis, prin intermediul nervilor pelvieni. Se consideră că aceste fibre nervoase parasimpatice, spre deosebire de majoritatea celorlalte fibre parasimpatice, eliberează nu doar acetilcolină ci și *oxid nitric* și/sau *peptid intestinal vasoactiv*. Efectul principal al oxidului nitric este de activare a enzimei *guanil ciclaza*, care induce formarea unor cantități crescute de *guanozin monofosfat ciclic* (GMPc). Acțiunea GMP ciclic constă în principal în relaxarea arterelor peniene și a rețelei trabeculare de fibre musculare netede din *țesutul erectil* al *corpilor cavernoși* și al *corpului spongios* al penisului, după cum se arată în **Figura 81-6.** Pe măsură ce musculatura vasculară netedă se relaxează, debitul sangvin de la nivelul penisului crește, determinând eliberarea oxidului nitric din celulele vasculare endoteliale, ceea ce va amplifica suplimentar vasodilatația.

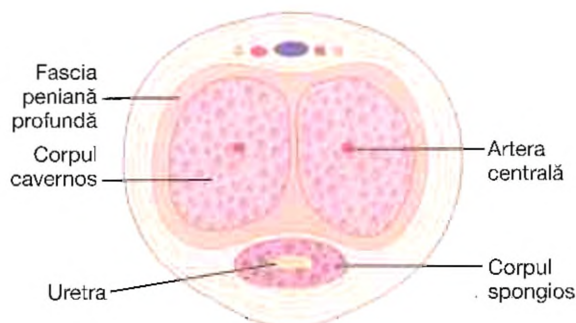


Figura 81-6. Țesutul erectil al penisului.

Acest țesut erectil constă din sinusoide cavernoase de dimensiuni mari care în mod normal sunt relativ lipsite de sânge, dar se dilată extrem de mult atunci când sângele arterial pătrunde în ele rapid și sub presiune, în timp ce drenajul venos este parțial obstruat. De asemenea, corpii erectili, în special cei doi corpi cavernoși, sunt înconjurați de un țesut fibros rezistent; prin urmare, presiunea crescută de la nivelul sinusoidelor va determina balonizarea țesutului erectil într-o asemenea măsură încât penisul va deveni rigid și alungit, fenomen care poartă numele de *erecție.*

Lubrifierea – un efect parasimpatic. În timpul stimulării sexuale, impulsurile parasimpatice, pe lângă efectul de inducere a erecției, au și un rol de stimulare a secreției de mucus din glandele uretrale și bulbouretrale. Acest mucus este eliberat la nivelul uretrei în timpul actului sexual, facilitând lubrifierea. Cu toate acestea, rolul cel mai important în asigurarea lubrifierii în timpul actului sexual îl au organele genitale feminine și nu cele masculine. În absența unei lubrifieri adecvate, actul sexual masculin este rareori finalizat, deoarece un astfel de raport sexual provoacă o senzație de fricțiune dureroasă care mai degrabă inhibă decât stimulează senzațiile sexuale.

Emisia și ejacularea sunt efecte ale inervației simpatice. Emisia și ejacularea constituie punctul culminant al actului sexual masculin. Atunci când stimulul sexual devine extrem de intens, centrii medulari reflecși încep să emită *impulsuri simpatice* ce părăsesc măduva spinării la nivelul T12-L2 și ajung prin intermediul plexurilor nervoase simpatice hipogastric și pelvian la organele genitale, unde inițiază *emisia*, care precede ejacularea.

Emisia începe prin contracții ale canalului deferent și ale ampulei, ce determină expulzia spermatozoizilor în uretra internă. Ulterior, contracțiile învelișului muscular al glandei prostate, urmate de contracțiile veziculelor seminale induc evacuarea în uretră a lichidului prostatic, respectiv a celui seminal, forțând înaintarea spermatozoizilor. Toate aceste lichide se amestecă la nivelul uretrei interne cu mucusul secretat anterior de glandele bulbouretrale, formând sperma. Procesul poartă până în acest moment numele de *emisie.*

Umplerea uretrei interne cu spermă declanșează semnale senzoriale care sunt transmise prin nervii rușinoși către regiunea sacrală a măduvei spinării, determinând senzația de plenitudine bruscă a organelor genitale interne. De asemenea, aceste impulsuri senzoriale stimulează contracția ritmică a organelor genitale interne și determină contracția mușchilor

ischiocavernos și bulbocavernos care comprimă baza țesutului erectil penian. Toate aceste efecte induc creșteri ritmice, ondulante ale presiunii la nivelul țesutului erectil penian, al ductelor genitale și al uretrei, care „ejaculează" sperma din uretră în mediul exterior. Acest proces final poartă numele de *ejaculare*. În același timp, contracțiile ritmice ale mușchilor pelvieni și chiar ale unor mușchi ai trunchiului produc mișcări ferme ale pelvisului și ale penisului, care facilitează depozitarea spermei în cele mai profunde recesuri ale vaginului și probabil, într-o mai mică măsură chiar și la nivelul colului uterin.

Întreaga perioadă care cuprinde emisia și ejacularea poartă numele de *orgasm masculin*. După finalizarea acestuia, excitația sexuală masculină dispare aproape complet într-un interval de 1-2 minute, iar erecția încetează, proces numit *rezoluție*.

TESTOSTERONUL ȘI ALȚI HORMONI SEXUALI MASCULINI

SECREȚIA, METABOLISMUL ȘI STRUCTURA CHIMICĂ A HORMONILOR SEXUALI MASCULINI

Secreția testosteronului de către celulele interstițiale Leydig din testicule. Testiculele secretă mai mulți hormoni sexuali masculini, denumiți în mod colectiv *androgeni*, și care includ *testosteronul*, *dihidrotestosteronul* și *androstendiona*. Testosteronul este secretat în cantitate mult mai mare decât ceilalți hormoni, astfel încât el este considerat principalul hormon testicular, deși o mare parte a testosteronului este convertită la nivelul țesuturilor țintă în hormonul mult mai activ dihidrotestosteron.

Testosteronul este produs de către *celulele interstițiale Leydig*, care sunt localizate în interstițiul dintre tubii seminiferi și reprezintă aproximativ 20% din greutatea testiculelor adulte, după cum se observă în **Figura 81-7.**

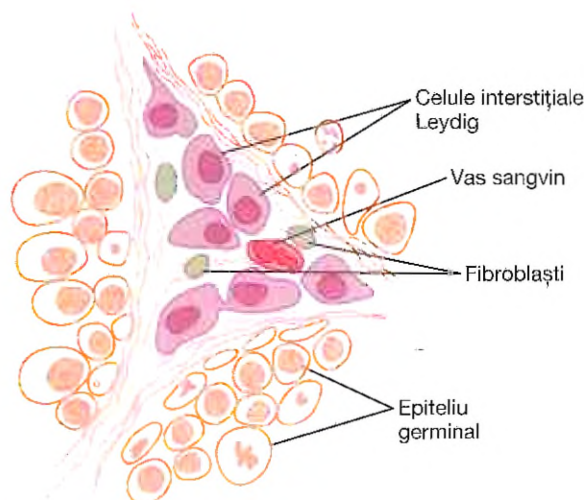


Figura 81-7. Celule interstițiale Leydig, care secretă testosteron, localizate în interstițiul dintre tubii seminiferi.

Celulele Leydig sunt aproape inexistente în perioada copilăriei, când secreția de testosteron a testiculelor este aproape absentă, dar sunt prezente în număr foarte mare la nou-născutul de sex masculin în primele luni de viață și la bărbatul adult după pubertate; în ambele perioade, testiculele secretă cantități foarte mari de testosteron. Mai mult, atunci când se dezvoltă tumori cu origine în celulele interstițiale Leydig, secreția de testosteron este mult amplificată. Pe de altă parte, atunci când epiteliul germinal al testiculelor este distrus prin radioterapie sau temperaturi excesive, celulele Leydig, care sunt mai puțin sensibile, continuă adesea să producă testosteron.

Secreția androgenilor în alte regiuni ale corpului. Termenul de „androgen" definește orice hormon steroidian care are efecte de masculinizare, inclusiv testosteronul; termenul include și hormoni sexuali masculini produși în alte regiuni ale corpului, în afara testiculelor. De exemplu, glandele suprarenale secretă cel puțin cinci androgeni, deși activitatea masculinizantă a tuturor acestor androgeni este în mod normal atât de discretă (<5% din efectul total la bărbatul adult) încât ei nu induc caracteristici masculine importante nici chiar la femei, cu excepția stimulării creșterii pilozității pubiene și axilare. Totuși, atunci când se dezvoltă o tumoră suprarenaliană a celulelor secretante de androgeni, cantitatea de hormoni poate deveni suficient de mare pentru a determina apariția caracterelor sexuale secundare masculine chiar și la femei. Aceste efecte au fost descrise în cadrul sindromului androgenital în Capitolul 78.

Rareori, celulele embrionare ovariene restante pot determina apariția unei tumori care secretă cantități excesive de androgeni la femei; o astfel de tumoră este *arenoblastomul*. Ovarul normal produce de asemenea cantități minime de androgeni, fără semnificație clinică.

Structura chimică a hormonilor androgeni. Toți androgenii sunt compuși steroidieni, după cum se poate observa în **Figura 81-8**, în care sunt prezentate formulele chimice ale *testosteronului* și *dihidrotestosteronului*. Atât la nivelul testiculelor, cât și la nivelul glandelor suprarenale, androgenii pot fi sintetizați fie pornind de la colesterol, fie direct din acetil coenzima A.

Metabolismul testosteronului. După secreția la nivel testicular, aproximativ 97% din cantitatea de testosteron va

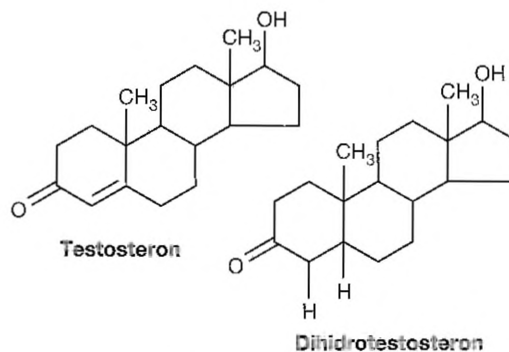


Figura 81-8. Testosteronul și dihidrotestosteronul.

circula sub formă legată fie de albumină (legătură slabă), fie de o beta globulină numită *globulina de legare a hormonilor sexuali* (legătură puternică) și rămâne sub aceste două forme în circulație între 30 de minute și câteva ore. Ulterior, testosteronul este transferat în țesuturi sau degradat în produși inactivi care sunt apoi excretați.

Cea mai mare parte a testosteronului care ajunge la nivel tisular este convertită intracelular în *dihidrotestosteron*, în special în anumite organe țintă precum glanda prostată la adult și organele genitale externe la fătul de sex masculin. O parte din efectele testosteronului sunt dependente de această conversie, în timp ce altele nu. Funcțiile intracelulare ale hormonului vor fi prezentate ulterior în acest capitol.

Degradarea și excreția testosteronului. Testosteronul care nu se fixează în țesuturi este rapid transformat, în principal la nivel hepatic, în *androsteron* și *dehidroepiandrosteron*, și conjugat simultan cu formarea de derivați glucuronici sau sulfați (în special derivați glucuronici). Aceste substanțe sunt excretate fie în intestin prin bila formată la nivel hepatic, fie în urină, prin rinichi.

Producția de estrogeni la bărbați. Pe lângă testosteron, la bărbați se sintetizează și cantități mici de estrogeni (aproximativ o cincime din cantitatea sintetizată de o femeie care nu este gravidă), iar în urina bărbaților pot fi dozate cantități importante de estrogeni. Sursa exactă de estrogeni la bărbați nu este certă, dar se cunosc următoarele:

1. Concentrația de estrogeni din lichidul tubilor seminiferi este destul de mare și joacă probabil un rol important în spermiogeneză. Se consideră că acest estrogen este format în celulele Sertoli, prin transformarea testosteronului în estradiol.
2. Estrogenii sunt produși în cantități mult mai mari în alte regiuni ale corpului, în special în ficat, pornind de la testosteron și androstandiol; acest mecanism este responsabil de formarea a până la 80% din cantitatea totală de estrogeni la bărbați.

EFECTELE TESTOSTERONULUI

În general, testosteronul este responsabil de conturarea caracterelor distinctive ale corpului la bărbat. Chiar și în timpul vieții fetale, gonadotropina corionică placentară stimulează producția testiculară a unor cantități moderate de testosteron pe întreaga perioadă a dezvoltării fetale și încă aproximativ 10 săptămâni după naștere; ulterior, secreția de testosteron se oprește și va fi practic absentă în perioada copilăriei, până la vârsta de 10-13 ani. Producția de testosteron crește apoi rapid sub stimulul hormonilor gonadotropi ai hipofizei anterioare la debutul pubertății și se menține aproape pe întreaga durată a vieții, după cum se observă în **Figura 81-9,** reducându-se rapid după vârsta de 50 de ani și ajungând la 80 de ani la un nivel de aproximativ 20-50% din valoarea maximă.

Efectele testosteronului în perioada dezvoltării fetale

Testosteronul începe să fie sintetizat de către testiculele fătului de sex masculin în cea de-a șaptea săptămână a vieții embrionare. Cromozomii sexuali masculini diferă din punct de vedere funcțional de cei feminini prin faptul că cromozomii masculini prezintă *gena SRY (regiunea de pe cromozomul Y care determină sexul)* care codifică o proteină numită *factor determinant testicular* (sau *proteina SRY*). Proteina SRY inițiază o serie de activări genice care determină diferențierea celulelor de la nivelul crestei genitale în celule care secretă testosteron și devin în cele din urmă testicule, în timp ce cromozomii feminini induc diferențierea acestei creste în celule care secretă estrogeni.

Injectarea la animalele gestante a unor cantități mari de hormoni sexuali masculini determină dezvoltarea organelor sexuale masculine, chiar dacă fătul este de sex feminin. De

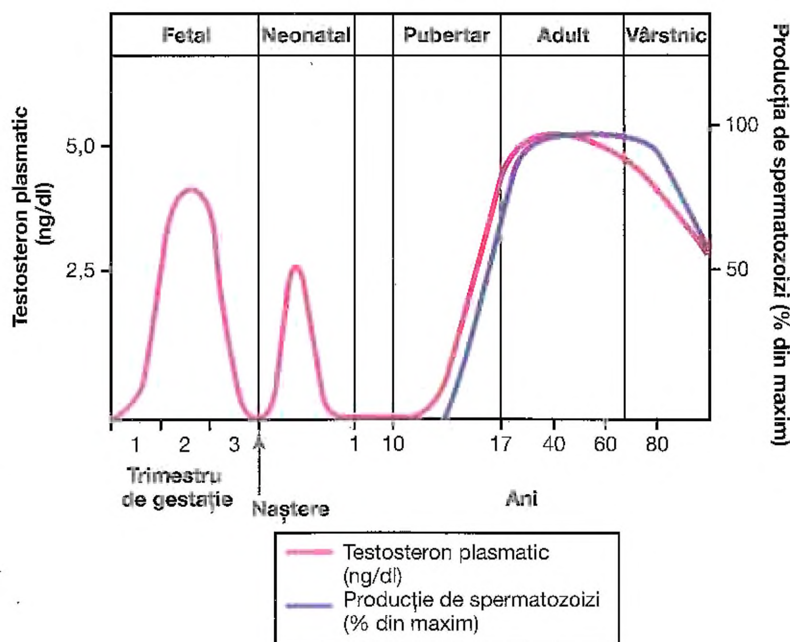


Figura 81-9. Diferitele stadii ale funcției sexuale masculine, reflectate de concentrațiile medii ale testosteronului plasmatic (linia roșie) și de formarea de spermatozoizi (linia albastră) la diferite vârste. (*Modificat după Griffin JF, Wilson JD: The testis. In: Bondy PK, Rosenberg LE [eds]: Metabolic Control and Disease, 8th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1980.*)

asemenea, înlăturarea testiculelor în stadiile inițiale ale dezvoltării fătului de sex masculin va conduce la apariția organelor sexuale feminine.

Astfel, testosteronul secretat inițial de către crestele genitale și apoi de către testicule este responsabil de dezvoltarea caracterelor sexuale masculine, respectiv formarea penisului și a scrotului, în dauna formării clitorisului și a vaginului. De asemenea, testosteronul induce formarea glandei prostate, a veziculelor seminale și a ductelor genitale masculine, împiedicând în același timp dezvoltarea organelor genitale feminine.

Acțiunea testosteronului de inducere a coborârii testiculelor din scrot. De obicei testiculele coboară în scrot în ultimele 2-3 luni de sarcină, atunci când la nivelul lor încep să se secrete cantități semnificative de testosteron. Dacă un copil de sex masculin se naște cu criptorhidie, dar cu testicule normale din toate celelalte puncte de vedere, administrarea testosteronului va induce de obicei coborârea acestora în scrot, cu condiția existenței unor canale inghinale suficient de largi pentru a permite trecerea testiculului.

Administrarea de hormoni gonadotropi, care stimulează secreția de testosteron a celulelor Leydig din testiculele nou-născutului, poate determina de asemenea coborârea testiculelor. Astfel, stimulul pentru coborârea testiculelor în scrot este testosteronul, fapt care indică importanța acestui hormon în dezvoltarea sexuală masculină în timpul vieții fetale.

Efectele testosteronului asupra dezvoltării caracterelor sexuale primare și secundare ale adultului

După pubertate, cantitățile crescute de testosteron determină creșterea penisului, scrotului și a testiculelor, acestea mărindu-și volumul de aproximativ opt ori până la împlinirea vârstei de 20 de ani. În plus, testosteronul induce apariția caracterelor sexuale secundare masculine, proces care începe la pubertate și se termină la maturitate. Aceste caractere sexuale secundare, alături de organele sexuale propriu-zise, diferențiază bărbatul de femeie, după cum urmează.

Efectul asupra distribuției pilozității corporale. Testosteronul determină creșterea părului (1) în zona pubiană, (2) de-a lungul liniei albe a abdomenului, uneori până la ombilic sau mai sus, (3) la nivelul feței, (4) de obicei la nivelul toracelui anterior și (5) mai rar, în alte regiuni ale corpului, precum toracele posterior. De asemenea, testosteronul determină accentuarea pilozității în majoritatea celorlalte regiuni ale corpului.

Alopecia de tip masculin. Testosteronul reduce creșterea părului la nivelul extremității superioare a capului; un bărbat fără testicule funcționale nu va dezvolta alopecie. Totuși, pierderea pilozității capilare nu survine la toți bărbații, deoarece alopecia este rezultatul acțiunii a doi factori: în primul rând, o *predispoziție genetică* pentru apariția acestei modificări și, în al doilea rând, asociat acestei predispoziții genetice, existența unor *cantități crescute de hormoni androgeni.* În cazul unei femei cu aceeași predispoziție genetică și care dezvoltă o tumoră cu secreție susținută de androgeni, alopecia se va instala în mod similar ca și la bărbat.

Efectul asupra vocii. Testosteronul secretat de testicule sau injectat în corp determină hipertrofia mucoasei laringiene și creșterea în dimensiuni a laringelui. Efectul va fi apariția unei voci cu un caracter inițial discordant, „lătrător", care se va transforma treptat în voce tipic masculină.

Testosteronul determină îngroșarea tegumentelor și poate contribui la apariția acneei. Testosteronul determină îngroșarea tegumentelor întregului corp și accentuarea neregularităților țesutului subcutanat. Totodată, testosteronul amplifică rata de secreție a unor glande sebacee sau chiar a tuturor. Secreția excesivă a glandelor sebacee de la nivelul feței are o importanță specială deoarece poate conduce la *acnee.* Prin urmare, apariția acneei este foarte frecventă la adolescenții de sex masculin, în momentul în care organismul începe să fie expus la concentrații mari de testosteron. După mai mulți ani de secreție a testosteronului, tegumentele se adaptează în mod natural la aceste niveluri hormonale, fapt care permite dispariția acneei.

Testosteronul accelerează sinteza proteinelor și dezvoltarea musculară. Una dintre cele mai importante caracteristici masculine este dezvoltarea musculaturii după pubertate, înregistrându-se în medie o creștere cu aproximativ 50% a masei musculare, comparativ cu femeile. Aceasta se asociază cu amplificarea sintezei de proteine și în alte regiuni ale corpului, în afara sistemului muscular. Multe din modificările tegumentare sunt rezultatul depunerii de proteine la nivel cutanat, iar modificările vocii sunt parțial consecința acestui efect anabolizant al testosteronului asupra metabolismului proteic.

Datorită magnitudinii efectelor pe care testosteronul și ceilalți hormoni androgeni le exercită asupra musculaturii corpului, androgenii sintetici sunt utilizați pe sacră largă de către atleți pentru a-și îmbunătăți performanța musculară. Această practică trebuie ferm descurajată din cauza efectelor adverse prelungite ale excesului de hormoni androgeni, care vor fi prezentate în Capitolul 85, în legătură cu fiziologia activităților sportive. Testosteronul sau androgenii sintetici se administrează uneori persoanelor vârstnice, ca un „hormon al tinereții", menit să amelioreze forța și vitalitatea musculară, dar rezultatele sunt îndoielnice.

Testosteronul crește masa matricei osoase și determină retenția de calciu. După creșterea importantă a nivelurilor testosteronului circulant care apare la pubertate (sau după injecții repetate cu testosteron), oasele cresc mult în grosime, iar la nivelul lor se depun cantități semnificative de săruri de calciu. Astfel, testosteronul crește masa totală a matricei osoase și determină retenție de calciu. Se consideră că mărirea matricei osoase este rezultatul efectului anabolizant proteic general al testosteronului, la care se

adaugă depunerea sărurilor de calciu ca răspuns la creșterea cantității de proteine.

Testosteronul are efecte specifice la nivelul pelvisului: (1) îngustarea aperturii pelviene, (2) alungirea pelvisului, (3) conferă o formă asemănătoare unei pâlnii, în locul celei ovoidale ce caracterizează pelvisul feminin, și (4) amplificarea marcată a rezistenței întregului pelvis, pentru a suporta greutăți crescute. În absența testosteronului, pelvisul masculin va avea caracteristici similare celui feminin.

Datorită capacității testosteronului de a crește dimensiunile și rezistența oaselor, acesta este uneori utilizat în tratamentul osteoporozei la bărbații vârstnici.

Dacă la copilul aflat în perioada de creștere există o secreție anormală a unor cantități mari de testosteron (sau orice alt hormon androgen), viteza creșterii osoase este intens amplificată, determinând un salt statural important. Totuși, testosteronul determină și unirea epifizelor oaselor lungi cu diafizele osoase la vârste foarte tinere. Așadar, în pofida creșterii rapide, închiderea precoce a cartilajelor de creștere va împiedica atingerea unei înălțimi pe care persoana respectivă ar fi atins-o în lipsa secreției de testosteron. Chiar și în cazul bărbaților normali, înălțimea finală este ușor mai mică decât cea atinsă de bărbații la care s-a practicat orhiectomia înainte de pubertate.

Testosteronul crește rata metabolismului bazal. Injectarea unor cantități mari de testosteron poate determina creșterea ratei metabolismului bazal cu până la 15%. De asemenea, cantitatea de testosteron secretată în mod obișnuit de testicule în perioada adolescenței și de adult tânăr accelerează rata metabolismului cu 5-10% peste valoarea pe care ar fi avut-o în lipsa activității testiculare. Această creștere a ratei metabolice poate fi consecința indirectă a efectelor testosteronului asupra anabolismului proteic, cantitatea crescută de proteine (în special de enzime) determinând amplificarea activității tuturor celulelor.

Testosteronul crește numărul de eritrocite. Injectarea unei cantități normale de testosteron la un adult cu orhiectomie determină creșterea cu 15-20% a numărului de eritrocite per mililitru cub de sânge. De asemenea, la bărbatul obișnuit, numărul de eritrocite per mililitru cub este cu aproximativ 700.000 mai mare decât la femeia obișnuită. În pofida asocierii strânse dintre testosteron și creșterea hematocritului, testosteronul nu pare a crește în mod direct nivelurile de eritropoietină sau a avea un efect direct asupra producției de eritrocite. Efectul testosteronului de creștere a producției de eritrocite ar putea fi, în parte, rezultatul creșterii ratei metabolismului determinată de administrarea testosteronului.

Efectul asupra echilibrului hidroelectrolitic. După cum a fost precizat în Capitolul 78, mulți hormoni steroidieni pot determina creșterea reabsorbției sodiului la nivelul tubilor distali ai rinichilor. Și testosteronul are un astfel de efect, dar într-o măsură foarte mică în comparație cu mineralocorticoizii suprarenalieni. Totuși, după pubertate, la bărbați se constată o creștere cu 5-10% a volumului sangvin și a volumului lichidului extracelular, raportat la masa corporală.

PRINCIPALELE MECANISME INTRACELULARE DE ACȚIUNE ALE TESTOSTERONULUI

Majoritatea efectelor testosteronului sunt, în principal, rezultatul accelerării ratei de sinteză a proteinelor la nivelul celulelor țintă. Acest fenomen a fost studiat amănunțit la nivelul glandei prostate, asupra căreia testosteronul exercită efecte semnificative. Testosteronul pătrunde în celulele prostatice la câteva minute după ce a fost secretat. Ulterior, este de obicei convertit, sub acțiunea enzimei intracelulare 5α-reductază, în *dihidrotestosteron*, care se va lega de o „proteină receptor" cu localizare citoplasmatică. Complexul format migrează apoi în nucleul celulei unde se leagă de o proteină nucleară și induce transcripția ADN-ARN. În decursul a 30 de minute ARN-polimeraza este activată, iar concentrația de ARN din celulele prostatice începe să crească, urmarea fiind o creștere progresivă a cantității de proteine intracelulare. După câteva zile, se constată creșterea cantității de ADN din glanda prostată, dar și a numărului de celule prostatice.

Testosteronul stimulează producția de proteine în întregul organism, dar influențează predominant proteinele din organele sau țesuturile țintă responsabile pentru dezvoltarea caracterelor sexuale masculine primare și secundare.

Studii recente au sugerat faptul că testosteronul, ca și alți hormoni steroidieni, ar putea exercita și unele *efecte nongenomice* rapide, care nu implică sinteza unor noi proteine. Rolul fiziologic al acestor acțiuni nongenomice ale testosteronului urmează însă a fi determinat.

CONTROLUL FUNCȚIILOR SEXUALE MASCULINE PRIN INTERMEDIUL HORMONILOR SECRETAȚI DE HIPOTALAMUS ȘI HIPOFIZA ANTERIOARĂ

Secreția *hormonului de eliberare a gonadotropinei* (GnRH) de către hipotalamus are o contribuție majoră în controlul funcțiilor sexuale atât la bărbat cât și la femeie (**Figura 81-10**). La rândul său, acest hormon stimulează secreția la nivelul hipofizei anterioare a doi hormoni ce poartă numele de *hormoni gonadotropi*: (1) *hormonul luteinizant* (LH) și (2) *hormonul foliculostimulant* (FSH). LH-ul este principalul determinant al secreției testiculare de testosteron, iar rolul major al FSH-ului este de a stimula spermatogeneza.

GnRH și efectul său de amplificare a secreției de LH și FSH

GnRH-ul este un peptid alcătuit din 10 aminoacizi, secretat de neuronii ale căror corpuri celulare sunt localizate în *nucleii arcuați ai hipotalamusului.* Axonii acestor neuroni se termină în eminența mediană a hipotalamusului, unde eliberează GnRH în sistemul vascular port hipotalamo-hipofizar. Ulterior, GnRH-ul este transportat prin intermediul

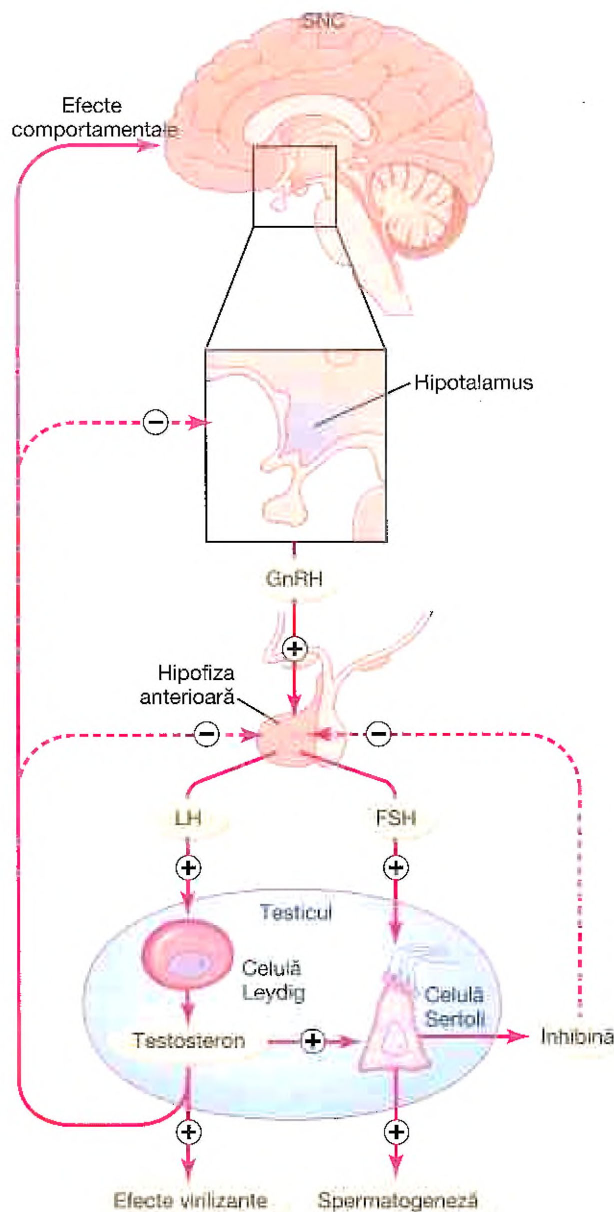


Figura 81-10. Reglarea prin feedback a axei hipotalamo-hipofizo-testiculare la bărbați. Efectele stimulatorii sunt figurate cu (+), iar efectele inhibitorii prin feedback negativ sunt figurate cu (-). SNC, sistem nervos central; FSH, hormon foliculostimulant; GnRH, hormonul de eliberare a gonadotropinelor; LH, hormon luteinizant.

circulației porte hipofizare către hipofiza anterioară, unde stimulează eliberarea celor două gonadotropine, LH și FSH.

Secreția de GnRH are un caracter intermitent, acesta fiind eliberat timp de câteva minute la fiecare 1-3 ore. Intensitatea stimulării induse de acest hormon este determinată de două mecanisme: (1) de frecvența acestor cicluri secretorii și (2) de cantitatea de GnRH eliberată la fiecare ciclu secretor.

Secreția de LH a hipofizei anterioare are de asemenea un caracter ciclic, LH-ul respectând destul de fidel eliberarea pulsatilă de GnRH. În schimb, amplificările și diminuările secreției de FSH induse de fluctuațiile secreției de GnRH sunt foarte reduse; modificările sunt mai lente, pe perioade de timp de câteva ore, și sunt influențate de modificările pe termen mai lung ale eliberării de GnRH. Datorită relației mult mai strânse dintre secreția de GnRH și secreția de LH, GnRH-ul este cunoscut și sub denumirea de *hormon de eliberare a hormonului luteinizant.*

Hormonii gonadotropi: hormonul luteinizant și hormonul foliculostimulant

Ambii hormoni gonadotropi, LH și FSH, sunt secretați de aceleași celule, numite *gonadotrope*, din hipofiza anterioară. În absența secreției hipotalamice de GnRH, secreția de LH și FSH a gonadotropelor hipofizare este aproape nulă.

LH-ul și FSH-ul sunt *glicoproteine.* Ei își exercită efectele asupra țesuturilor țintă din testicule în principal prin *activarea sistemului de mesageri secunzi al adenozin monofosfatului ciclic,* care la rândul său activează sisteme enzimatice specifice din celulele țintă respective.

Reglarea producției de testosteron de către hormonul luteinizant. Testosteronul este secretat de către *celulele interstițiale Leydig* din testicule, dar numai atunci când acestea sunt stimulate de LH-ul eliberat de hipofiza anterioară. Mai mult, cantitatea de testosteron secretată este aproape direct proporțional cu cantitatea de LH disponibilă.

Celulele Leydig mature sunt prezente în mod normal în testiculele unui nou-născut timp de câteva săptămâni după naștere, însă apoi dispar, situație care se menține până după vârsta de aproximativ 10 ani. Totuși, injectarea de LH purificat la un copil de orice vârstă sau secreția fiziologică de LH de la pubertate determină transformarea celulelor interstițiale testiculare, asemănătoare fibroblaștilor, în celule Leydig funcționale.

Inhibarea de către testosteron a secreției de LH și FSH a hipofizei anterioare – controlul prin feedback negativ al secreției de testosteron. Testosteronul secretat de testicule ca răspuns la LH va avea un efect reciproc de inhibare a secreției de LH a hipofizei anterioare (a se vedea **Figura 81-10**). Această inhibiție este probabil, în cea mai mare parte, rezultatul unui efect direct al testosteronului asupra hipotalamusului, ce determină scăderea secreției de GnRH. Aceasta induce o diminuare corespunzătoare atât a secreției de LH cât și a celei de FSH din hipofiza anterioară, iar scăderea nivelurilor de LH va fi urmată de reducerea secreției testiculare de testosteron. Astfel, ori de câte ori secreția de testosteron devine prea mare, acest efect automat de feedback negativ, care acționează prin intermediul hipotalamusului și hipofizei anterioare, va determina reducerea secreției de testosteron până la nivelul operațional dorit. Invers, nivelurile prea mici de testosteron vor permite hipotalamusului să secrete cantități mari de GnRH, ceea ce conduce la o creștere corespunzătoare a secreției de LH și FSH din hipofiza anterioară și la amplificarea consecutivă a secreției testiculare de testosteron.

Reglarea spermatogenezei de către hormonul foliculostimulant și testosteron

FSH-ul se leagă de receptori specifici pentru FSH localizați pe celulele Sertoli din tubii seminiferi. Acest lucru va stimula creșterea celulelor și va induce secreția de către acestea a numeroase substanțe spermatogene. Concomitent, testosteronul (și dihidrotestosteronul) care ajung la nivelul tubilor seminiferi după ce au fost secretați de celulele Leydig în spațiul interstițial, au la rândul lor un puternic efect asupra spermatogenezei. Astfel, pentru inițierea spermatogenezei este necesară atât prezența FSH-ului cât și cea a testosteronului.

Rolul inhibinei în controlul prin mecanism de feedback negativ al activității tubilor seminiferi. Atunci când tubii seminiferi nu au capacitatea de a produce spermatozoizi, secreția de FSH a hipofizei anterioare se amplifică marcat. În schimb, atunci când spermatogeneza se desfășoară cu o viteză prea mare, secreția hipofizară de FSH se reduce. Cauza acestui efect de feedback negativ asupra hipofizei anterioare este considerată a fi secreția de către celulele Sertoli a unui alt hormon numit *inhibină* (a se vedea **Figura 81-10**). Acest hormon are un puternic efect direct de inhibare a secreției de FSH a hipofizei anterioare.

Inhibina este o glicoproteină, ca și LH-ul și FSH-ul, ce are o greutate moleculară cuprinsă între 10.000 și 30.000 și a fost izolată din culturile de celule Sertoli. Efectele sale puternice de feedback negativ asupra hipofizei anterioare asigură un mecanism important de reglare a spermatogenezei, care operează simultan și în paralel cu mecanismul de feedback pentru controlul secreției de testosteron.

Gonadotropina corionică umană secretată de placentă în timpul sarcinii stimulează secreția de testosteron a testiculelor fătului

În timpul sarcinii, placenta secretă hormonul numit *gonadotropina corionică umană* (hCG), care circulă atât în sângele mamei cât și în cel al fătului. Acest hormon are aproape aceleași efecte asupra organelor sexuale ca și LH-ul.

Dacă fătul este de sex masculin, hCG-ul secretat de placentă în timpul sarcinii va stimula secreția de testosteron la nivelul testiculelor fătului. Acest testosteron are un rol foarte important în inducerea formării organelor sexuale masculine, după cum a fost menționat anterior. Detalii suplimentare despre hCG și rolul acestuia în timpul sarcinii se găsesc în Capitolul 83.

Pubertatea și modularea debutului acesteia

Mecanismele care determină instalarea pubertății au constituit vreme îndelungată un mister, dar în prezent se cunoaște faptul că *în timpul copilăriei hipotalamusul nu secretă cantități semnificative de GnRH.* Unul dintre motive este acela că, în timpul copilăriei, cea mai mică secreție a oricărui hormon steroidian sexual va exercita un puternic efect inhibitor asupra secreției hipotalamice de GnRH. Totuși, din motive încă necunoscute, la pubertate secreția hipotalamică de GnRH iese de sub influența inhibitorie care caracterizează perioada copilăriei, acesta fiind momentul debutului vieții sexuale a adultului.

Viața sexuală a bărbatului adult și climacteriul masculin. După pubertate, hormonii gonadotropi sunt produși de hipofiza bărbatului pe parcursul întregii vieți, iar spermatogeneza va continua, cel puțin parțial, până la sfârșitul vieții. La majoritatea bărbaților însă se constată o scădere lentă a funcțiilor sexuale începând cu sfârșitul celei de-a șasea sau a șaptea decade de viață. Există totuși o variabilitate considerabilă a acestui declin, unii bărbați având o viață sexuală activă până la vârsta de 80-90 de ani.

Declinul treptat al funcțiilor sexuale se corelează în parte cu scăderea secreției de testosteron, după cum se observă în **Figura 81-9**. Reducerea funcțiilor sexuale masculine se numește *climacteriu masculin*. Ocazional, climacteriul masculin se asociază cu simptome precum valuri de căldură, sufocare sau tulburări psihice similare celor întâlnite la femei în perioada de menopauză. Aceste simptome pot fi suprimate prin administrarea de testosteron, androgeni sintetici sau chiar estrogeni utilizați în terapia tulburărilor de menopauză la femei.

Anomalii ale funcțiilor sexuale masculine

Glanda prostată și afecțiunile acesteia

Dimensiunile glandei prostate rămân relativ reduse pe parcursul perioadei de copilărie și încep să crească la pubertate sub influența testosteronului. Glanda ajunge la un volum aproape staționar înaintea vârstei de 20 de ani și își păstrează aceste dimensiuni până în jurul vârstei de 50 de ani. Ulterior, la unii bărbați începe să își reducă volumul ca urmare a scăderii producției testiculare de testosteron.

La nivelul prostatei bărbatului vârstnic se dezvoltă adesea fibroadenoame benigne, care pot determina obstrucție urinară. Această hipertrofie nu este consecința acțiunii testosteronului, ci constituie o anomalie de creștere a țesutului prostatic.

O altă afecțiune a glandei este cancerul de prostată, ce reprezintă o cauză de deces la 2-3% dintre bărbați. În cancerul de prostată, creșterea celulelor neoplazice este stimulată de obicei de testosteron și poate fi inhibată prin excizia ambelor testicule, ceea ce va împiedica formarea testosteronului. În general, evoluția cancerului de prostată poate fi încetinită prin administrarea de estrogeni. Chiar și în cazul pacienților cu cancer de prostată însoțit de metastaze în aproape toate oasele corpului, acesta poate fi ținut sub control timp de câteva luni sau chiar câțiva ani prin excizia testiculelor, terapie cu estrogeni sau prin asocierea celor două metode; un astfel de tratament reduce de obicei dimensiunile metastazelor, iar leziunile osoase se vindecă parțial. Acest tratament nu este curativ, dar încetinește evoluția procesului neoplazic și determină uneori o ameliorare importantă a durerilor osoase severe.

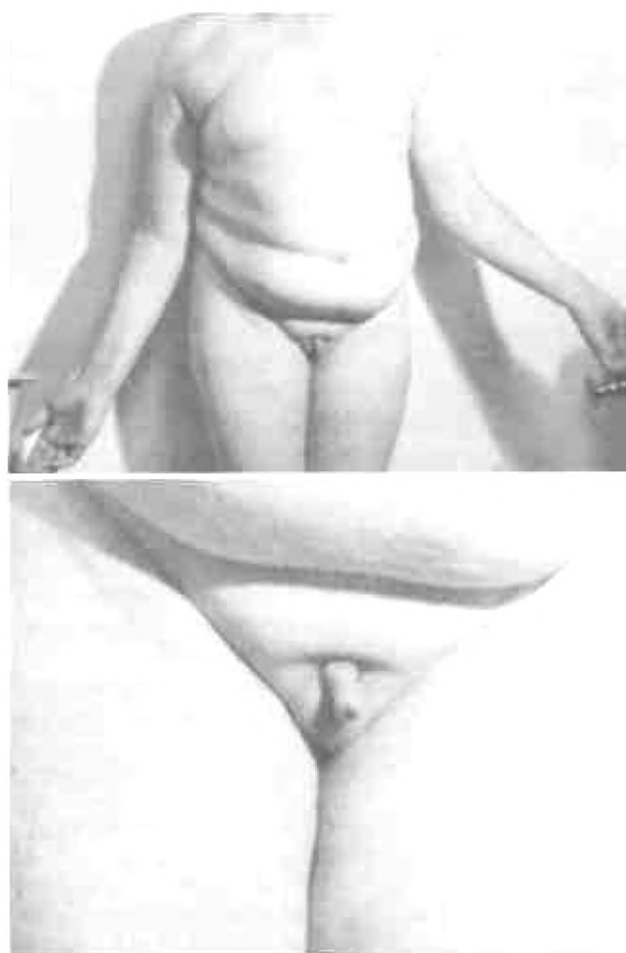


Figura 81-11. Sindrom adiposogenital la un adolescent de sex masculin. Se observă obezitatea și organele sexuale de tip infantil. (*Prin amabilitatea Dr. Leonard Posey.*)

Hipogonadismul la bărbat

Dacă testiculele fătului de sex masculin nu sunt funcționale în perioada fetală, fătul nu va dezvolta niciunul dintre caracterele sexuale masculine, ci dimpotrivă, se vor forma organele genitale feminine. Motivul acestei evoluții este o caracteristică genetică a fătului, indiferent dacă este de sex masculin sau feminin, de a forma, în lipsa hormonilor sexuali, organe genitale feminine. Totuși, în prezența testosteronului, formarea organelor sexuale feminine este suprimată și este indusă dezvoltarea organelor sexuale masculine.

Dacă testiculele unui băiat devin nefuncționale înainte de pubertate, se instalează o stare de eunucoidism, caracterizată prin prezența unor organe sexuale infantile și a unor caractere sexuale secundare similare, pe întreaga durată a vieții. Înălțimea unui adult cu eunucoidism este ușor mai mare decât cea a unui bărbat normal, deoarece închiderea cartilajelor osoase se realizează mai lent, cu toate că oasele sunt relativ subțiri, iar forța musculară este semnificativ mai redusă decât în cazul unui bărbat normal. Vocea este asemănătoare celei unui copil, pilozitatea capilară nu dispare, iar distribuția normală a pilozității faciale și corporale, caracteristică bărbatului adult, este absentă.

În cazul în care orhiectomia este efectuată după pubertate, o parte dintre caracterele sexuale secundare masculine regresează către aspectul infantil, în timp ce altele păstrează caracterul tipic al bărbatului adult. Organele genitale își reduc ușor dimensiunile, dar nu la stadiul din copilărie, iar vocea se subțiază discret. Pe de altă parte, dispare pilozitatea de tip masculin, precum și rezistența osoasă și conformația musculară caracteristice bărbatului viril.

De asemenea, la un bărbat cu orhiectomie, dorința sexuală este redusă dar nu absentă, cu condiția existenței unei activități sexuale anterioare. Erecția se poate produce la fel ca și înainte de intervenție, deși cu dificultate mai mare, dar ejacularea este rară, în principal din cauza degenerării organelor care produc spermă și a dispariției dorinței sexuale indusă de testosteron.

În unele cazuri, hipogonadismul este determinat de o incapacitate genetică a hipotalamusului de a secreta cantități normale de GnRH. Această afecțiune se asociază adesea cu anomalii ale centrului alimentației din hipotalamus, care induc supraalimentarea persoanei respective. În consecință, eunucoidismul se asociază cu obezitatea. În **Figura 81-11** este prezentat un pacient cu această afecțiune; boala se numește *sindrom adiposogenital*, *sindrom Fröhlich* sau *eunucoidism hipotalamic*.

Tumorile testiculare și hipergonadismul la bărbat

Rareori, la nivelul testiculului se poate dezvolta o *tumoră a celulelor interstițiale Leydig*. Aceste tumori determină uneori formarea unor cantități de testosteron de 100 de ori mai mari decât cele normale. Atunci când aceste tumori apar la copiii mici, ele determină creșterea rapidă a musculaturii și a oaselor, dar și închiderea precoce a cartilajelor, astfel încât înălțimea atinsă la vârsta adultă este considerabil mai mică decât cea care ar fi fost atinsă în lipsa excesului de testosteron. Astfel de tumori cu celule interstițiale determină și dezvoltarea excesivă a organelor sexuale masculine, a tuturor mușchilor scheletici și a altor caractere sexuale masculine. La bărbatul adult, diagnosticarea tumorilor de mici dimensiuni ale celulelor interstițiale este dificilă, deoarece trăsăturile masculine sunt deja instalate.

Mult mai frecvente decât tumorile celulelor interstițiale Leydig sunt tumorile epiteliului germinal. Deoarece celulele germinale au capacitatea de a se diferenția în aproape orice tip de celulă, multe dintre aceste tumori au în componență mai multe tipuri de țesuturi, precum țesut placentar, păr, dinți, os, țesut cutanat, și așa mai departe, toate reunite în aceeași masă tumorală care poartă numele de *teratom*. Adesea, aceste tumori secretă o cantitate mică de hormoni, dar dacă există o dezvoltare intratumorală importantă a țesutului placentar, vor fi secretate cantități crescute de hCG, ale cărui efecte sunt similare celor ale hormonului luteinizant. De asemenea, aceste tumori secretă uneori hormoni estrogeni și pot induce apariția *ginecomastiei* (creșterea anormală a sânilor).

Disfuncția erectilă la bărbat

Disfuncția erectilă, numită și „impotență sexuală", se caracterizează prin imposibilitatea de a atinge sau de a menține o *erecție* peniană adecvată pentru a realiza un act sexual satisfăcător. Disfuncția erectilă poate fi cauzată de afecțiuni neurologice, de exemplu lezarea nervilor parasimpatici consecutivă unor intervenții chirurgicale la nivelul prostatei, de deficitul de testosteron, și de anumite *medicamente sau substanțe* (*e.g., nicotină, alcool și antidepresive*).

La bărbații cu vârstă peste 40 de ani, disfuncția erectilă este cel mai adesea cauzată de o afecțiune vasculară subiacentă. După cum a fost discutat anterior, prezența unui flux sangvin adecvat și a formării de oxid nitric sunt esențiale pentru producerea erecției peniene. Bolile vasculare, care pot să apară ca o consecință a *hipertensiunii arteriale, diabetului zaharat* necontrolat și a *aterosclerozei*, reduc capacitatea de dilatare a vaselor de sânge din întregul organism, inclusiv a celor de la nivelul penisului. Această vasodilatație insuficientă este în parte determinată de scăderea eliberării de oxid nitric.

Disfuncția erectilă cauzată de afecțiuni vasculare poate fi adesea tratată cu succes prin administrarea de *inhibitori ai fosfodiesterazei-5 (PDE-5)*, precum sildenafil (Viagra), vardenafil (Levitra) sau tadalafil (Cialis). Aceste medicamente determină creșterea nivelurilor de GMP ciclic în țesutul erectil prin inhibarea enzimei *fosfodiesterază-5*, care degradează rapid GMP ciclic. Astfel, prin împiedicarea degradării GMP ciclic, inhibitorii PDE-5 amplifică și prelungesc efectul GMP ciclic de inducere a erecției.

Rolul glandei pineale în controlul fertilității sezoniere la unele animale

Din momentul în care s-a demonstrat existența glandei pineale, acesteia i-au fost atribuite numeroase funcții, printre care: (1) stimulare a activității sexuale, (2) centru de anihilare a infecțiilor, (3) stimulare a somnului, (4) ameliorare a stării de dispoziție și (5) amplificare a longevității (cu până la 10-25%). Studiile de anatomie comparativă au arătat faptul că glanda pineală este un vestigiu al celui de-al treilea ochi localizat în regiunea dorsală a capului unor specii inferioare de animale. Mulți fiziologi au considerat că această glandă este un vestigiu nefuncțional, în timp ce alții au afirmat ani la rând că ea joacă un rol important în controlul activităților sexuale și al reproducerii.

În prezent, după ani de cercetări științifice, se pare că glanda pineală joacă într-adevăr un rol în reglarea funcțiilor sexuale și de reproducere. La animalele care se reproduc în anumite anotimpuri ale anului și la care glanda pineală a fost înlăturată sau circuitele sale nervoase aferente au fost secționate, s-a constatat dispariția fertilității sezoniere. Pentru astfel de animale, fertilitatea sezonieră este extrem de importantă, deoarece ea permite nașterea descendenților într-un anumit anotimp, de obicei primăvara sau la începutul verii, când șansele de supraviețuire sunt mai mari. Mecanismul de apariție a acestui efect nu este cunoscut în totalitate, dar pare fi următorul.

În primul rând, glanda pineală este controlată de nivelul de lumină sau de „caracteristicile temporale" ale luminii percepute de ochi în fiecare zi. De exemplu, în cazul hamsterului, *expunerea la întuneric* o perioadă mai mare de 13 ore pe zi determină activarea glandei pineale, în timp ce o perioadă mai redusă nu va determina același efect, existând un echilibru critic între activare și inactivare. Prin intermediul căilor nervoase, semnalul luminos este transmis de la ochi la nucleii suprachiasmatici ai hipotalamusului și apoi către glanda pineală, cu activarea secreției pineale.

În al doilea rând, glanda pineală secretă *melatonină* și alte câteva substanțe similare. Se presupune că fie melatonina, fie una dintre celelalte substanțe, ajung pe cale sangvină sau prin intermediul lichidului cefalorahidian din ventriculul III la hipofiza anterioară, unde determină *reducerea* secreției de hormoni gonadotropi.

Astfel, secreția glandei pineale determină suprimarea secreției de hormoni gonadotropi la anumite specii de animale, urmată de inhibarea gonadelor și chiar involuția parțială a acestora. Se presupune că acest proces ar avea loc la începutul iernii, atunci când crește perioada de întuneric. Totuși, după aproximativ 4 luni de disfuncție, secreția de hormoni gonadotropi iese de sub efectul inhibitor al glandei pineale, iar gonadele își recapătă funcționalitatea, fiind pregătite pentru activitatea din timpul primăverii.

Are însă glanda pineală funcții similare în controlul reproducerii la om? Răspunsul la această întrebare nu este cunoscut. Totuși, în regiunea glandei pineale se pot dezvolta uneori tumori. Unele dintre acestea secretă cantități mari de hormoni pineali, în timp ce altele sunt tumori ale țesuturilor înconjurătoare, care comprimă glanda pineală și o distrug. Ambele tipuri de tumori se asociază adesea cu hipo- sau hiperfuncție gonadică, astfel încât se pare că glanda pineală joacă un oarecare rol în controlul instinctului sexual și al funcțiilor de reproducere la ființa umană.

Bibliografie

Barakat B, Itman C, Mendis SH, Loveland KL: Activins and inhibins in mammalian testis development: new models, new insights. Mol Cell Endocrinol 359:66, 2012.

Basaria S: Reproductive aging in men. Endocrinol Metab Clin North Am 42:255, 2013.

Basaria S: Male hypogonadism. Lancet 383:1250, 2014.

Darszon A, Nishigaki T, Beltran C, Treviño CL: Calcium channels in the development, maturation, and function of spermatozoa. Physiol Rev 91:1305, 2011.

Feng CW, Bowles J, Koopman P: Control of mammalian germ cell entry into meiosis. Mol Cell Endocrinol 382:488, 2014.

Groth KA, Skakkebæk A, Høst C, et al: Clinical review: Klinefelter syndrome—a clinical update. J Clin Endocrinol Metab 98:20, 2013.

Guerrero-Bosagna C, Skinner MK: Environmentally induced epigenetic transgenerational inheritance of male infertility. Curr Opin Genet Dev 26C:79, 2014.

Kovac JR, Pan MM, Lipshultz LI, Lamb DJ: Current state of practice regarding testosterone supplementation therapy in men with prostate cancer. Steroids 89C:27, 2014.

Lasker GF, Pankey EA, Kadowitz PJ: Modulation of soluble guanylate cyclase for the treatment of erectile dysfunction. Physiology (Bethesda) 28:262, 2013.

Matzuk M, Lamb D: The biology of infertility: research advances and clinical challenges. Nature Medicine 14:1197, 2008.

Oatley JM, Brinster RL: The germline stem cell niche unit in mammalian testes. Physiol Rev 92:577, 2012.

Plant TM, Marshall GR: The functional significance of FSH in spermatogenesis and the control of its secretion in male primates. Endocr Rev 22:764, 2001.

Shamloul R, Ghanem H: Erectile dysfunction. Lancet 381:153, 2013.

Svingen T, Koopman P: Building the mammalian testis: origins, differentiation, and assembly of the component cell populations. Genes Dev 27:2409, 2013.

Wilhelm D, Palmer S, Koopman P: Sex determination and gonadal development in mammals. Physiol Rev 87:1, 2007.

Fiziologia organismului feminin înainte de sarcină și hormonii sexuali feminini

Funcția de reproducere la femeie poate fi împărțită în două faze principale: (1) pregătirea organismului femeii pentru concepție și sarcină și (2) perioada de sarcină propriu-zisă. În acest capitol se va discuta despre pregătirea organismului feminin pentru sarcină, iar în Capitolul 83 este prezentată fiziologia sarcinii și a nașterii.

ANATOMIA FUNCȚIONALĂ A ORGANELOR SEXUALE FEMININE

Figurile 82-1 și **82-2** ilustrează principalele organe ale aparatului reproducător feminin care cuprinde *ovarele*, *trompele lui Fallopio* (numite și *trompe uterine*), *uterul* și *vaginul*. Reproducerea începe cu dezvoltarea ovulului în ovare. La mijlocul fiecărui ciclu sexual lunar, dintr-un folicul ovarian este expulzat un singur ovul în cavitatea abdominală, în apropiere de terminațiile deschise prevăzute cu fimbrii ale trompelor uterine. Acesta va traversa apoi una dintre aceste trompe ajungând în uter; dacă este fecundat de un spermatozoid, ovulul se va implanta în uter, unde se dezvoltă formând fătul, placenta și membranele fetale – și în final nou-născutul.

OVOGENEZA ȘI DEZVOLTAREA FOLICULILOR OVARIENI

Ovulul aflat în perioada de dezvoltare (*ovocitul*) se diferențiază în oul matur (*ovul*) prin parcurgerea unor etape succesive care formează *ovogeneza* (**Figura 82-3**). În stadiile inițiale ale dezvoltării embrionare, *celulele germinale primordiale* din endodermul dorsal al sacului vitelin migrează de-a lungul mezenterului porțiunii terminale a intestinului primitiv către suprafața externă a ovarului, care este acoperită de un epiteliu germinal, derivat embriologic din epiteliul crestelor germinale. Pe parcursul acestei migrări, celulele germinale se divid în mod repetat. Odată ajunse în epiteliul germinal, vor migra în țesutul cortical ovarian devenind *ovogonii* sau *ovule primordiale*.

Fiecare ovul primordial se va înconjura apoi de un strat de celule fusiforme provenite din *stroma* ovariană (țesutul conjunctiv al ovarului), determinând transformarea acestora în celule de tip epitelial; acestea se vor numi ulterior *celulele* granuloase. Ovulul înconjurat de un singur strat de celule granuloase se numește *folicul primordial*. În acest stadiu, ovulul este încă imatur și se numește *ovocit primar*, fiind necesare încă două diviziuni celulare înainte de a putea fi fecundat de spermatozoid.

Ovogoniile din ovarul embrionului vor încheia diviziunea mitotică și primul stadiu al meiozei până în jurul lunii a cincea a dezvoltării fetale. După această dată încetează mitoza celulelor germinale și nu se mai formează alte ovocite. La naștere, ovarul conține aproximativ 1-2 milioane de ovocite primare.

Prima diviziune meiotică a ovocitului are loc după pubertate. Fiecare ovocit se divide în două celule, un ovul mare (*ovocitul secundar*) și primul *corp polar* de mici dimensiuni. Fiecare din aceste celule conține două seturi a câte 23 de cromozomi. Primul corp polar poate suferi sau nu a doua diviziune meiotică după care se dezintegrează. Ovulul participă la a doua diviziune meiotică în care cele două cromatide surori se separă, după care urmează o pauză în meioză. Dacă ovulul este fecundat are loc etapa finală a meiozei, iar cromatidele surori din ovul vor fi incluse în celule separate.

În momentul în care ovarul eliberează ovulul (*ovulație*), dacă acesta este fecundat are loc etapa finală a meiozei. Jumătate din cromatidele surori rămân în ovulul fecundat, iar cealaltă jumătate este eliberată în corpul polar secundar care apoi se dezintegrează.

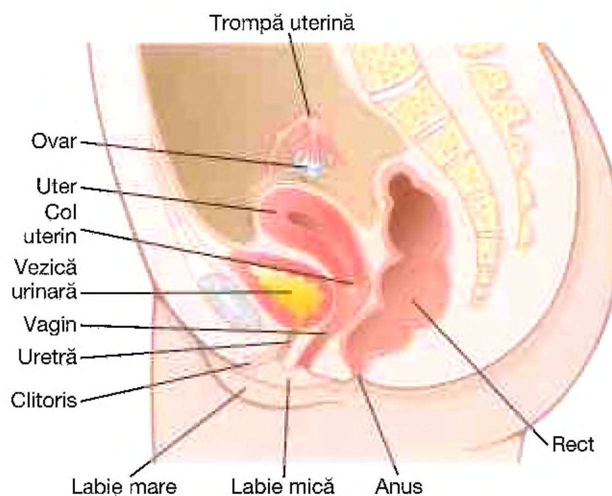


Figura 82-1. Organele aparatului de reproducere feminin.

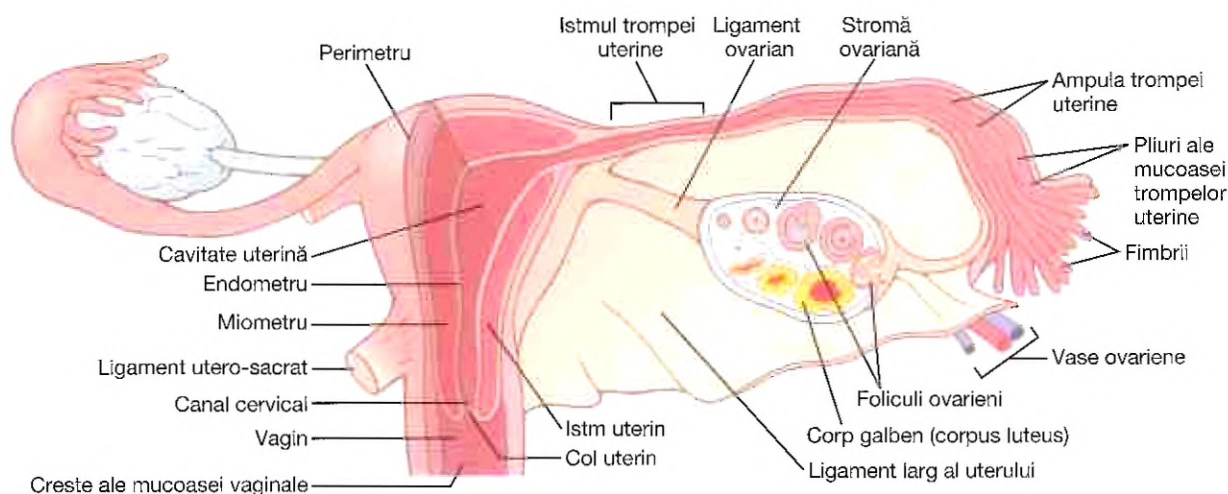


Figura 82-2. Structura internă a uterului, ovarului și a trompei uterine.

Ovogeneza

Dezvoltarea foliculului ovarian

Înainte de naștere

Diviziune celulară repetată

Celulă germinală primordială

Migrare către cortexul ovarian

Celule granuloase

Ovogonie (ovul primordial)

Foliculul primordial

La naștere (1-2 milioane de ovocite)

Ovocit primar (oprit în profaza I)

Folicul primar

Lunar de la pubertate la menopauză

Prima meioză

Primul corp polar (degenerează)

Ovocit secundar (oprit în a metafaza II)

Folicul preovulator (matur)

Ovulație

Ovulație cu expulzia ovocitului secundar

Fecundație

Spermatozoid

A doua meioză este finalizată doar dacă are loc fecundația

Al doilea corp polar (degenerează)

Ovul (zigot)

Corp galben

Figura 82-3. Ovogeneza și dezvoltarea foliculului ovarian.

La pubertate, în ovare rămân doar aproximativ 300.000 de ovocite și numai o mică parte din acestea devin mature. O mare parte din ovocitele care nu se maturează vor degenera. Pe parcursul perioadei fertile a maturității, în intervalul aproximativ de vârstă 13–46 de ani, doar 400-500 dintre foliculii primordiali se vor dezvolta suficient pentru a expulza ovulul pe care îl conțin – câte unul pe lună; restul degenerează (proces numit *atrezie*). La sfârșitul perioadei fertile (după instalarea *menopauzei*) în ovare rămân doar câțiva foliculi primordiali, dar aceștia vor degenera la scurt timp.

SISTEMUL HORMONAL FEMININ

Sistemul hormonal feminin, ca și cel masculin, este alcătuit din trei niveluri ierarhice de hormoni, după cum urmează:

1. Un hormon hipotalamic de eliberare, numit *hormonul de eliberare a gonadotropinei* (GnRH)
2. Hormonii sexuali ai hipofizei anterioare, *hormonul foliculostimulant* (FSH) și *hormonul luteinizant* (LH), ambii fiind secretați ca răspuns la eliberarea GnRH din hipotalamus
3. Hormonii ovarieni, *estrogenul* și *progesteronul*, secretați de ovare ca răspuns la eliberarea celor doi hormoni sexuali feminini din glanda hipofiză anterioară

Toți acești hormoni sunt secretați în cantități foarte diferite în funcție de faza ciclului sexual feminin care se produce lunar. În **Figura 82-4** sunt prezentate modificările aproximative ale concentrației hormonilor gonadotropi ai hipofizei anterioare FSH și LH (cele două curbe din imaginea de jos) și ale hormonilor ovarieni estradiol (estrogen) și progesteron (cele două curbe din imaginea de sus).

Cantitatea de GnRH eliberată din hipotalamus înregistrează creșteri și scăderi mult mai puțin ample pe durata ciclului sexual lunar. Acesta este secretat în pulsuri scurte care apar în medie la fiecare 90 de minute, așa cum se întâmplă și la bărbați.

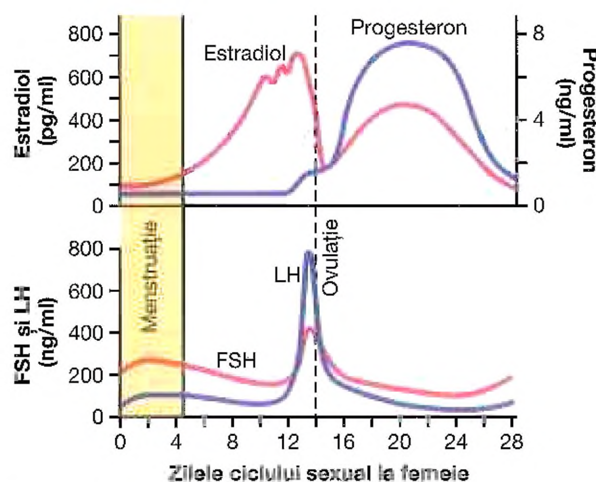


Figura 82-4. Concentrațiile plasmatice aproximative ale gonadotropinelor și ale hormonilor ovarieni pe parcursul ciclului sexual normal feminin. FSH, hormonul foliculostimulant; LH, hormonul luteinizant.

CICLUL OVARIAN LUNAR. FUNCȚIILE HORMONILOR GONADOTROPI

Perioada fertilă la femei se caracterizează prin modificări cu ritm lunar ale ratei de secreție a hormonilor sexuali feminini, asociate cu schimbări corespunzătoare la nivelul ovarelor și al altor organe sexuale. Acest model ritmic de secreție este numit *ciclu sexual lunar feminin* (sau, mai puțin corect, *ciclu menstrual*). Durata medie a ciclului este de 28 de zile. La unele femei, ciclul poate dura numai 20 de zile, iar la altele durata poate fi de 45 de zile, dar durata anormală a ciclului este adesea asociată cu scăderea fertilității.

Ciclul sexual feminin are două consecințe importante. În primul rând, în mod normal ovarul eliberează lunar un *singur* ovul, astfel încât de obicei se poate dezvolta un singur făt la un moment dat. În al doilea rând, endometrul uterin este deja pregătit pentru implantarea ovulului fecundat, la momentul corespunzător din lună.

HORMONII GONADOTROPI ȘI EFECTELE LOR ASUPRA OVARELOR

Modificările ovariene care apar în timpul ciclului sexual depind în totalitate de hormonii gonadotropi *FSH* și *LH* secretați de glanda hipofiză anterioară. Ambii hormoni menționați au structură glicoproteică, având dimensiuni reduse, greutatea lor moleculară fiind de aproximativ 30.000. În absența lor, ovarele sunt inactive, așa cum se întâmplă pe parcursul copilăriei când nu se secretă aproape deloc hormoni gonadotropi hipofizari. La vârste cuprinse între 9 și 12 ani hipofiza începe să secrete cantități din ce în ce mai mari de FSH și LH, ceea ce va conduce în mod normal la declanșarea ciclurilor sexuale lunare începând cu vârsta de 11-15 ani. Această perioadă de schimbări este numită *pubertate*, iar momentul primului ciclu menstrual se numește *menarhă*. Pe parcursul fiecărei luni de ciclu sexual normal feminin are loc creșterea și scăderea ciclică a hormonilor FSH și LH, așa cum se vede în partea de jos a **Figurii 82-4**. Aceste variații ciclice determină modificări ovariene corespunzătoare care vor fi explicate în cele ce urmează.

Fiecare dintre acești doi hormoni stimulează celulele țintă ovariene proprii prin legarea de receptorii pentru FSH și LH cu specificitate ridicată, aflați pe membrana acestor celule. Ca răspuns, receptorii activați măresc rata de secreție a celulelor precum și creșterea și proliferarea celulară. Așa cum s-a explicat în Capitolul 75, aproape toate aceste efecte stimulatoare rezultă din *activarea sistemului de mesageri secunzi al adenozin monofosfatului ciclic* din citoplasma celulară, iar acest fenomen conduce la formarea *protein*

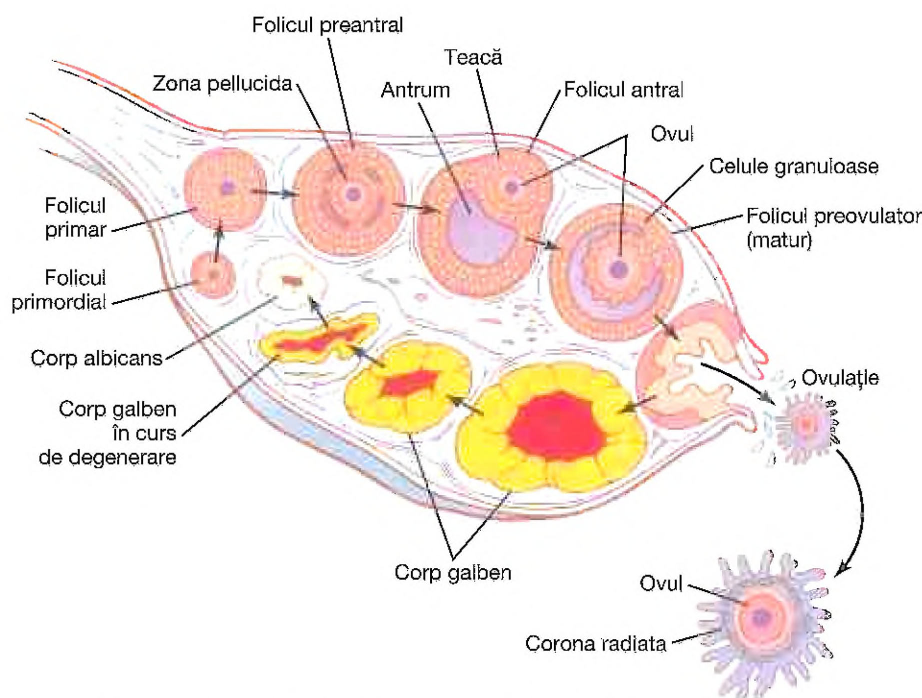


Figura 82-5. Stadiile creșterii foliculilor ovarieni și formarea corpului galben.

kinazei și la *fosforilări repetate ale enzimelor cheie* care stimulează sinteza de hormoni sexuali.

CREȘTEREA FOLICULULUI OVARIAN – FAZA FOLICULARĂ A CICLULUI OVARIAN

În **Figura 82-5** sunt prezentate stadiile succesive ale creșterii foliculilor ovarieni. La naștere, fiecare ovul din ovarul nou-născutului de sex feminin este înconjurat de un singur strat de celule granuloase; acesta este numit *folicul primordial* și este ilustrat în figură. Se consideră că pe parcursul copilăriei, celulele granuloase asigură substanțele nutritive necesare ovulului și secretă un *factor de inhibare a maturării ovocitului* care menține ovulul oprit în starea primordială, adică în profaza diviziunii meiotice. După pubertate, în momentul în care hormonii FSH și LH sunt secretați de glanda hipofiză anterioară în cantități semnificative, ovarele (și odată cu ele o parte din foliculii pe care îi conțin) încep să crească.

Primul stadiu al dezvoltării foliculare constă în creșterea moderată a ovulului, diametrul acestuia devenind de două-trei ori mai mare. Acest stadiu este urmat de adăugarea unor noi straturi de celule granuloase în unii foliculi, aceștia devenind *foliculi primari*.

Dezvoltarea foliculilor antrali și veziculari. În primele zile ale ciclului sexual lunar feminin, concentrația ambilor hormoni FSH și LH secretați de glanda hipofiză anterioară crește de la ușor la moderat, amplificarea secreției de FSH fiind ceva mai mare și precedând-o cu câteva zile pe cea de LH. Acești hormoni, mai ales FSH, produc creșterea accelerată a 6-12 foliculi primari în fiecare lună. Efectul inițial constă în proliferarea rapidă a celulelor granuloase, astfel încât numărul de straturi alcătuite din aceste celule devine mult mai mare. În plus, celulele fusiforme derivate din zona interstițială a ovarului se organizează în mai multe straturi la periferia celulelor granuloase, formând o a doua aglomerare de celule numită teacă. Aceasta este împărțită în două straturi. Celulele *tecii interne* prezintă caracteristici epiteliale similare cu cele ale celulelor granuloase, dobândind capacitatea de a secreta suplimentar hormoni steroidieni sexuali (estrogen și progesteron). Stratul extern, numit *teaca externă*, se diferențiază într-o capsulă de țesut conjunctiv foarte vascularizată care devine capsula foliculului în creștere.

După faza precoce de dezvoltare proliferativă, care durează câteva zile, celulele granuloase încep să secrete un *lichid folicular* care conține estrogeni în concentrație ridicată, acesta fiind unul din hormonii sexuali feminini importanți (așa cum se va discuta ulterior). Datorită acumulării acestui lichid, în interiorul aglomerării de celule granuloase se formează un *antrum*, ilustrat în **Figura 82-5**.

Faza precoce a creșterii foliculului primar până la stadiul antral este stimulată predominant de FSH. Are loc o creștere accelerată, cu formarea unor foliculi mai mari, numiți *foliculi veziculari*. Această creștere accelerată este determinată de următoarele mecanisme:

1. Estrogenii sunt secretați în interiorul foliculului și determină expresia unui număr tot mai mare de receptori pentru FSH la nivelul celulelor granuloase, ceea ce va genera un efect de feedback pozitiv prin care crește sensibilitatea la FSH a celulelor granuloase.

2. FSH-ul hipofizar și estrogenii acționează concomitent pentru a promova expresia receptorilor pentru LH de la nivelul celulelor granuloase inițiale, astfel încât stimularea prin LH se adaugă la cea prin FSH, ceea ce conduce la creșterea rapidă a secreției foliculare.
3. Cantitățile progresiv crescute de estrogeni foliculari, în asociere cu cele de LH din hipofiza anterioară acționează concertat, stimulând proliferarea celulelor foliculare tecale și amplificând secreția acestora.

Din momentul în care foliculii antrali încep să crească, această creștere are loc aproape exploziv. Diametrul ovulului se mărește din nou de trei-patru ori, astfel încât diametrul final al acestuia va crește de până la 10 ori, iar greutatea sa va crește de 1000 de ori. Pe măsură ce foliculul se dezvoltă, ovulul rămâne acoperit de celulele granuloase, fiind localizat la unul din polii foliculului.

Numai un folicul se maturează complet în fiecare lună, iar restul suferă un proces de atrezie. După o creștere care durează o săptămână sau mai mult – dar înainte de a avea loc ovulația – unul dintre foliculi se va dezvolta mai mult decât ceilalți, iar restul de 5 până la 11 foliculi vor involua (proces numit *atrezie*), fiind numiți foliculi *atrezici*.

Cauza atreziei este neclară, dar au fost postulate următoarele: cantitatea ridicată de estrogeni secretată de foliculul care a crescut cel mai rapid acționează asupra hipotalamusului și inhibă stimularea secreției de FSH de către glanda hipofiză anterioară, blocând astfel creșterea foliculilor mai puțin dezvoltați. Astfel foliculul cel mai mare continuă să crească datorită efectelor de feedback pozitiv intrinseci, în timp ce toți ceilalți foliculi încetează să se dezvolte și involuează.

Acest proces de atrezie este important deoarece permite ca în mod obișnuit lunar să crescă un singur ovul suficient de mult încât să asigure ovulația și astfel să se dezvolte un singur fetus la fiecare sarcină. În momentul ovulației, acest folicul unic atinge un diametru de 1-1,5 cm și se numește *folicul matur*.

Ovulația

La femeile care au un ciclu sexual normal de 28 de zile, ovulația se produce la 14 zile de la debutul menstruației. Cu puțin timp înainte de ovulație, peretele extern al foliculului se îngroașă rapid, iar în centrul capsulei foliculare se formează o proeminență asemănătoare cu un mamelon numită *stigma*. În următoarele 30 de minute, lichidul din folicul începe să se mobilizeze prin stigma, iar 2 minute mai târziu aceasta din urmă se rupe suficient încât să permită lichidului mai vâscos care ocupă porțiunea centrală a foliculului să proemine către exterior. Acest lichid vâscos conține ovulul înconjurat de câteva mii de celule granuloase mici care formează *corona radiata*.

Pentru inducerea ovulației este necesară o descărcare bruscă a hormonului luteinizant. Pentru ultima etapă a creșterii foliculare și pentru a se produce ovulația este necesară prezența LH. În absența acestuia, chiar dacă există cantități mari de FSH, foliculul nu va putea ajunge în stadiul de ovulație.

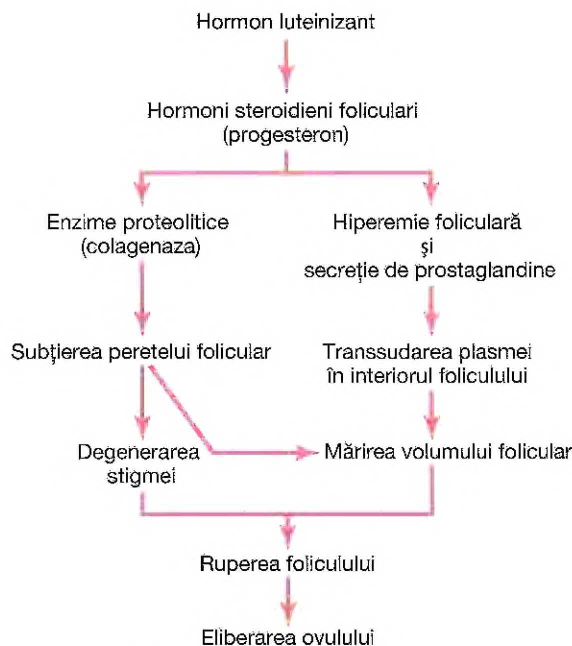


Figura 82-6. Mecanismul postulat al ovulației.

Cu aproximativ 2 zile înainte de ovulație (din motive incomplet elucidate, dar care vor fi discutate ulterior în acest capitol), rata de secreție a LH din glanda hipofiză anterioară crește semnificativ (de 6-10 ori), atingând un vârf cu aproximativ 16 ore înainte de ovulație. În același timp FSH crește de două-trei ori, iar cei doi hormoni, FSH și LH, acționează sinergic determinând mărirea rapidă a foliculului în ultimele câteva zile care preced ovulația. În plus, LH are un efect specific asupra celulelor granuloase și tecale, transformându-le cu precădere în celule secretoare de progesteron. Astfel, cu o zi înainte de ovulație, rata de secreție a estrogenului începe să scadă concomitent cu creșterea secreției de progesteron.

În acest context (1) de creștere rapidă a foliculului, (2) de diminuare a secreției de estrogen după o fază prelungită în care fusese produs în exces și (3) de inițiere a secreției de progesteron, are loc ovulația. Aceasta nu se produce fără valul preovulator inițial de secreție a LH.

Inițierea ovulației. În **Figura 82-6** este prezentată schema inițierii ovulației, care subliniază rolul cantității semnificative de LH secretat de hipofiza anterioară. Hormonul luteinizant determină secreția rapidă de hormoni steroidieni foliculari, printre care și progesteronul. În decurs de câteva ore au loc două evenimente necesare pentru ovulație:

1. *Theca externa* (teaca externă, i.e., capsula foliculului) începe să elibereze enzime proteolitice din lizozomi, acestea determinând dezagregarea capsulei foliculare

cu subțierea consecutivă a peretelui acestuia, rezultând mărirea volumului folicular și degenerarea stigmei.
2. Simultan are loc creșterea rapidă a unor noi vase sangvine în peretele foliculului odată cu secreția de prostaglandine (hormoni locali care determină vasodilatație) în țesutul folicular.

Aceste două efecte produc transsudarea plasmei în interiorul foliculului, ceea ce contribuie la mărirea volumului acestuia. În cele din urmă, efectul combinat al creșterii volumului folicular concomitent cu degenerarea stigmei determină ruperea foliculului cu expulzia ovulului.

CORPUL GALBEN – FAZA LUTEALĂ A CICLULUI OVARIAN

În primele ore după expulzia ovulului din folicul, restul de celule granuloase și ale tecii interne se transformă rapid în *celule luteale*. Acestea își măresc volumul de peste două ori și se acoperă de incluziuni lipidice care le conferă aspectul gălbui. Procesul se numește *luteinizare*, iar celulele în totalitate formează *corpul galben (corpus luteum)*, prezentat în **Figura 82-5**. În același timp, la nivelul corpului luteal se dezvoltă o rețea vasculară bine reprezentată.

În *celulele granuloase* din corpul galben se formează din abundență reticul endoplasmic neted, care produce cantități mari de hormoni sexuali feminini, *progesteron* și *estrogen* (în faza luteală mai mult progesteron decât estrogen). *Celulele tecale* sintetizează mai ales hormonii androgeni *androstendion* și *testosteron* comparativ cu hormonii sexuali feminini. Totuși, majoritatea acestor hormoni vor fi transformați de către enzima *aromatază*, la nivelul celulelor granuloase, în estrogeni, hormonii feminini.

În mod normal, corpul galben crește până la un diametru aproximativ de 1,5 cm, iar acest stadiu de dezvoltare este atins după 7-8 zile de la ovulație. După această dată, corpul galben începe să involueze și își pierde funcția secretorie și culoarea gălbuie, specifică lipidelor, iar la 12 zile de la ovulație devine *corpus albicans*; în următoarele săptămâni acesta va fi înlocuit de țesut conjunctiv, iar în câteva luni va dispărea.

Funcția luteinizantă a hormonului luteinizant. Transformarea celulelor granuloase și ale tecii interne în celule luteale depinde în principal de LH-ul secretat de hipofiza anterioară. Practic, datorită acestei funcții, LH-ul a primit denumirea de „luteinizant", care semnifică „galben precum luteina". Luteinizarea depinde și de eliminarea ovulului din folicul. Se pare că în lichidul folicular se află un hormon local care nu a fost încă descris, numit *factor inhibitor al luteinizării*, care întârzie procesul de luteinizare până la ovulație.

Substanțele secretate de corpul galben: o funcție suplimentară a hormonului luteinizant. Corpul galben este un organ cu funcție de secreție intensă care produce cantități importante de *progesteron* și *estrogen*. Odată cu acțiunea produsă de LH (în special cel secretat în faza cea mai intensă a ovulației) asupra celulelor granuloase și a celor tecale, în urma căreia are loc procesul de luteinizare, se pare că celulele luteale nou formate sunt programate să treacă printr-o secvență prestabilită de (1) proliferare, (2) mărire a volumului și (3) secreție urmată de (4) degenerare. Toate aceste etape au loc pe parcursul a 12 zile. În discuția despre sarcină din Capitolul 83 se va vedea că un alt hormon cu proprietăți aproape identice cu cele ale LH-ului, *gonadotropina corionică* secretată de placentă, poate acționa asupra corpului galben prelungindu-i durata de viață – de obicei cel puțin în primele 2-4 luni de sarcină.

Involuția corpului galben și debutul următorului ciclu ovarian. În special estrogenul și în mai mică măsură progesteronul, secretați de corpul galben în timpul fazei luteale a ciclului ovarian, au efecte intense de feedback asupra hipofizei anterioare, menținând rata de secreție a FSH și LH la un nivel scăzut.

În plus celulele luteale secretă în cantități mici hormonul *inhibină*, identic cu cel secretat de celulele Sertoli din testicul. Acesta inhibă secreția de FSH din hipofiza anterioară. Va rezulta o concentrație scăzută de FSH și LH, iar pierderea acestor hormoni va conduce în final la degenerarea completă a corpului galben, proces numit *involuție*.

Această involuție finală are loc în mod normal la sfârșitul celor 12 zile de viață ale corpului galben, adică în jurul zilei a 26-a a ciclului sexual normal feminin, mai precis cu 2 zile înainte de debutul menstruației. În acest moment, încetarea bruscă a secreției de estrogen, progesteron și inhibină din corpul galben anulează inhibiția prin feedback a hipofizei anterioare, iar aceasta va începe să secrete din nou cantități mari de FSH și LH. Acești doi hormoni inițiază creșterea unor noi foliculi și astfel începe un nou ciclu ovarian. Secreția scăzută de progesteron și estrogen din această perioadă va determina și declanșarea menstruației uterine, proces care va fi explicat mai târziu.

REZUMAT

Aproximativ la fiecare 28 de zile, hormonii gonadotropi din hipofiza anterioară determină inițierea creșterii unui număr de 8-12 noi foliculi ovarieni. Unul dintre aceștia se va „matura" complet în final, iar ovulația va avea loc în a 14-a zi a ciclului. Pe parcursul creșterii foliculilor este secretat în principal estrogen.

După ovulație, celulele secretoare ale foliculului care a suferit acest proces se transformă în corp galben care secretă în cantități ridicate hormonii sexuali feminini principali, progesteronul și estrogenul. După încă 2 săptămâni, corpul galben degenerează și imediat după aceea concentrația acestor doi hormoni ovarieni scade brusc și se declanșează menstruația, urmată de inițierea unui nou ciclu ovarian.

ROLURILE HORMONILOR OVARIENI – ESTRADIOLUL ȘI PROGESTERONUL

Cele două tipuri de hormoni sexuali ovarieni sunt *estrogenii* și *progestinele (hormoni progestativi)*. De departe cel mai

important hormon estrogen este *estradiolul*, iar dintre progestine, *progesteronul*. Rolul principal al estrogenilor constă în susținerea proliferării și creșterii unor celule specifice din organism responsabile pentru dezvoltarea majorității caracterelor sexuale feminine. Funcția principală a progesteronului este de a pregăti uterul pentru sarcină și sânii pentru lactație.

BIOCHIMIA HORMONILOR SEXUALI

Hormonii estrogeni. La femeia sănătoasă, *în absența sarcinii*, acești hormoni sunt secretați în cantități semnificative numai de ovare și în cantitate foarte mică de corticosuprarenală. Pe durata *sarcinii*, cantități foarte mari de hormoni estrogeni sunt secretate și de placentă, așa cum se va discuta în Capitolul 83.

La femeie, în plasmă sunt prezenți doar trei hormoni estrogeni în cantități semnificative: β-estradiol, estronă și *estriol*, formula lor chimică fiind prezentată în **Figura 82-7.** Principalul hormon estrogen secretat de ovare este β-estradiolul. Sunt secretate de asemenea mici cantități de estronă, dar cea mai mare parte a acesteia se formează în țesuturile periferice din hormonii androgeni secretați de corticosuprarenală și de celulele tecale ovariene. Estriolul este un estrogen slab; este un produs de oxidare derivat atât din estradiol cât și din estronă, iar transformarea are loc cu precădere la nivel hepatic.

Intensitatea efectului estrogenic al β-estradiolului este de 12 ori mai mare decât a estronei și de 80 de ori mai mare comparativ cu cea a estriolului. Având în vedere aceste intensități relative ale efectului estrogenic, se poate observa că efectul estrogenic total al β-estradiolului este de obicei mult mai mare decât al celorlalți doi hormoni împreună. Din acest motiv se consideră că β-estradiolul este estrogenul principal, chiar dacă efectele estrogenice ale estronei nu sunt neglijabile.

Hormonii progestativi. De departe, cel mai important hormon din această categorie este progesteronul. Totuși, cantități mici dintr-un alt hormon progestativ, 17-α-hidroxiprogesteron, sunt secretate alături de progesteron, având efecte identice. Totuși, din motive practice, se poate considera progesteronul ca fiind singurul hormon progestativ important.

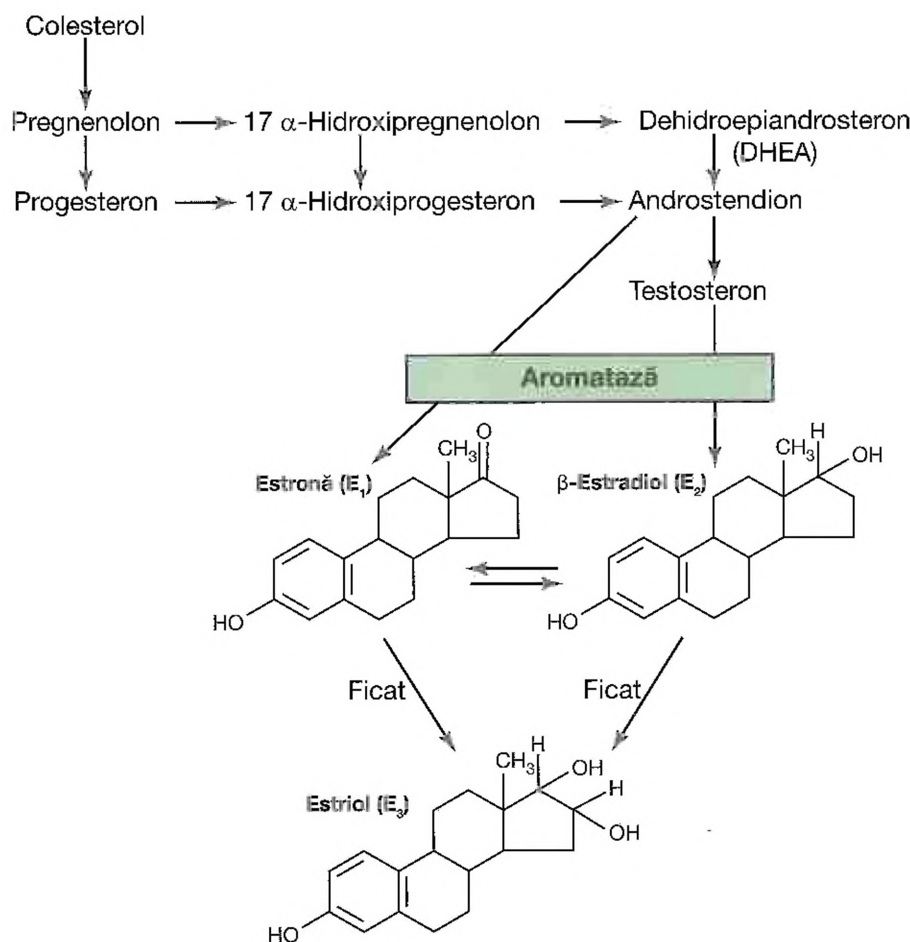


Figura 82-7. Sinteza principalilor hormoni sexuali feminini. Formulele chimice ale hormonilor precursori, inclusiv a progesteronului, sunt prezentate în Figura 78-2.

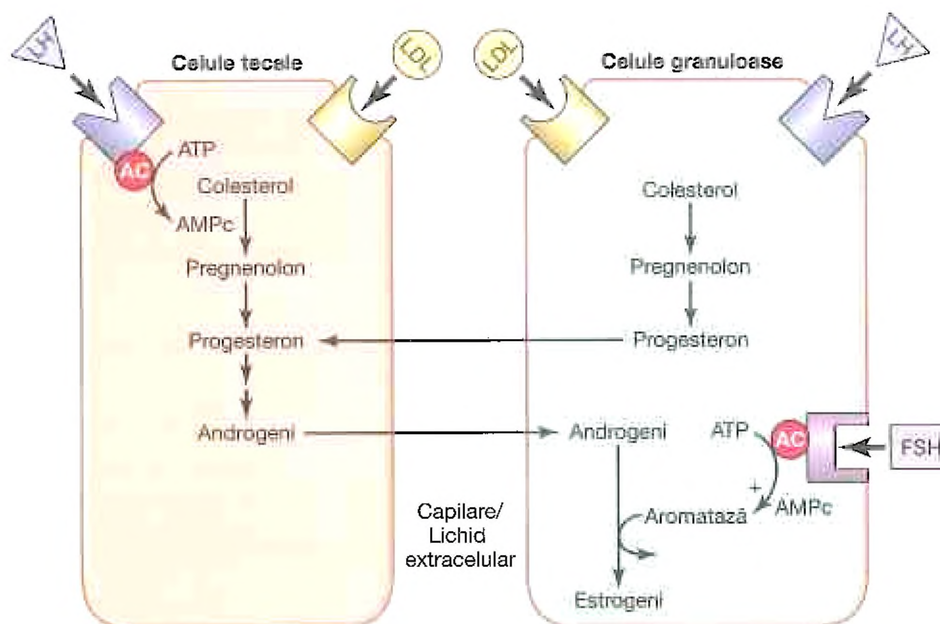


Figura 82-8. Interacțiunea dintre celulele tecii foliculare și cele granuloase pentru a produce estrogeni. Celulele tecale, aflate sub controlul hormonului luteinizant (*LH*), produc androgeni care difuzează în celulele granuloase. În foliculii maturi, hormonul foliculostimulant (*FSH*) acționează asupra celulelor granuloase, stimulând activitatea aromatazei care transformă androgenii în estrogeni. AC, adenilat ciclază; ATP, adenozin trifosfat; AMPc, adenozin monofosfat ciclic; LDL, lipoproteine cu densitate mică.

La femeie, în absența sarcinii, progesteronul este de obicei secretat în cantități semnificative doar în a doua jumătate a fiecărui ciclu ovarian, fiind produs de corpul galben.

Așa cum se va vedea în Capitolul 83, cantități mari de progesteron sunt secretate și de placentă în timpul sarcinii, în special după a patra lună de sarcină.

Sinteza hormonilor estrogeni și progestativi. Din formulele chimice ale acestor hormoni prezentate în **Figura 82-7** se observă că toți aceștia sunt hormoni steroidieni. Sunt sintetizați în ovare în special din colesterolul preluat din sânge, dar într-o mică măsură și din acetil coenzima A, prin combinarea mai multor molecule ale acestei substanțe cu formarea nucleului steroidian corespunzător.

Pe parcursul sintezei, primii produși sunt în special progesteronul și hormonii androgeni (testosteronul și androstendionul); după aceea, în timpul fazei foliculare a ciclului ovarian, înainte ca primii hormoni sintetizați să părăsească ovarele, aproape toți hormonii androgeni și o mare parte din progesteron sunt transformați în estrogeni de către enzima aromatază în celulele granuloase. Deoarece în celulele tecale nu se găsește aromatază, acestea nu pot transforma androgenii în estrogeni. În schimb, androgenii difuzează în afara celulelor tecale în celulele granuloase adiacente, unde vor fi transformați în estrogeni de către aromatază, activitatea acesteia fiind stimulată de FSH (**Figura 82-8**).

În faza luteală a ciclului ovarian se formează mai mult progesteron decât poate fi transformat, ceea ce explică concentrațiile mari de testosteron din fluxul sangvin în această etapă. Totodată, la femeie ovarele secretă în plasmă o cantitate de cincisprezece ori mai mică de testosteron decât cea secretată de testicul la bărbați.

Hormonii estrogeni și progesteronul sunt transportați în circulație legați de proteine plasmatice. Atât hormonii estrogeni cât și progesteronul sunt transportați în sânge legați în special de albumina plasmatică și de globulinele specifice de legare a estrogenului și progesteronului. Legăturile dintre acești hormoni și proteinele plasmatice sunt suficient de slabe pentru a putea fi rapid eliberați către țesuturi, într-un interval de aproximativ 30 de minute.

Funcția hepatică de degradare a estrogenilor. La nivel hepatic are loc conjugarea hormonilor estrogeni cu formarea compușilor glucuronați și sulfatați, aproximativ o cincime din aceștia fiind excretați în bilă; cea mai mare parte a produșilor rămași este excretată în urină. De asemenea, în ficat are loc transformarea hormonilor estrogeni mai potenți, estradiolul și estrona, în estriol, care are un efect aproape nesemnificativ. Prin urmare, diminuarea funcției hepatice va *crește* activitatea hormonilor estrogeni în organism cu apariția, în unele cazuri, a *hiperestrogenismului.*

Degradarea progesteronului. În decurs de câteva minute de la momentul secreției, aproape toată cantitatea de progesteron este degradată cu formarea altor hormoni steroidieni fără efect progestativ. Ca și în cazul estrogenilor, funcția principală în degradarea metabolică este deținută de ficat.

Produsul final al degradării progesteronului este *pregnandiol*. Aproximativ 10% din progesteronul inițial este excretat sub această formă în urină. Se poate estima astfel rata sintezei de progesteron în organism prin determinarea ratei de excreție a metabolitului său.

FUNCȚIILE HORMONILOR ESTROGENI – EFECTELE ACESTORA ASUPRA CARACTERELOR SEXUALE PRIMARE ȘI SECUNDARE FEMININE

Una din funcțiile principale ale hormonilor estrogeni constă în stimularea proliferării celulare și a creșterii tisulare la nivelul organelor sexuale și a altor țesuturi legate de reproducere.

Efectele hormonilor estrogeni asupra uterului și a organelor sexuale externe feminine. În copilărie estrogenii sunt secretați în cantități minime, dar începând de la pubertate, sub influența hormonilor gonadotropi hipofizari, la femei cantitatea secretată crește de peste 20 de ori. Din acest moment, organele sexuale feminine devin cele de la vârsta adultă. Dimensiunile tuturor acestor organe, ovarele, trompele uterine, uterul și vaginul cresc de câteva ori. De asemenea, organele genitale externe se măresc prin depunerea de țesut adipos pe muntele pubian și labiile mari și prin creșterea volumului labiilor mici.

În plus, estrogenii modifică celulele epiteliului vaginal din cuboidale în stratificate, care sunt considerabil mai rezistente la traumatisme și infecții decât celulele epiteliale cuboidale prezente înainte de pubertate. Infecțiile vaginale la copii pot fi deseori tratate prin simpla administrare de estrogeni deoarece aceștia cresc rezistența epiteliului vaginal.

În primii ani de pubertate mărimea uterului crește de 2-3 ori, dar mai importante sunt schimbările care au loc sub influența hormonilor estrogeni la nivelul endometrului. Hormonii estrogeni determină proliferarea marcată a stromei endometriale și dezvoltarea semnificativă a glandelor endometriale care vor asigura ulterior nutriția ovulului după implantare. Aceste efecte vor fi discutate ulterior în acest capitol în legătură cu ciclul endometrial.

Efectele hormonilor estrogeni asupra trompelor uterine. Efectele estrogenilor asupra stratului mucos al trompelor uterine sunt similare cu cele pe care le suferă endometrul uterin. Estrogenii determină proliferarea țesutului glandular al mucoasei și, deosebit de important, creșterea numărului celulelor epiteliale ciliate care căptușesc trompele uterine. De asemenea crește considerabil activitatea cililor, a căror mișcare este întotdeauna către cavitatea uterină, ceea ce ajută la deplasarea ovulului fecundat în această direcție.

Efectele hormonilor estrogeni asupra sânului. Țesutul mamar primordial este identic la ambele sexe. Ca atare, sub influența hormonilor corespunzători, glanda mamară masculină se poate dezvolta suficient în primele două decade de viață încât să producă lapte, similar glandelor mamare feminine.

Estrogenii determină (1) dezvoltarea stromei sânului, (2) formarea unui sistem de ducte mamare bine reprezentat și (3) depunerea de țesut adipos la nivelul sânului. Lobulii și alveolele mamare se dezvoltă inițial în mică măsură sub influența exclusivă a estrogenilor, dar progesteronul și prolactina au un efect determinant în creșterea și funcționarea acestor structuri.

Pe scurt, estrogenii inițiază creșterea sânului și a aparatului care asigură lactația. Aceștia sunt răspunzători și pentru dezvoltarea și aspectul caracteristic al sânului la femeia adultă. Totuși, estrogenii nu sunt suficienți pentru a finaliza procesul de transformare a sânului în organe care asigură lactația.

Efectele hormonilor estrogeni asupra sistemului osos. Estrogenii inhibă activitatea osteoclastelor din oase stimulând în același timp creșterea osoasă. Așa cum s-a discutat în Capitolul 80, acest efect se datorează cel puțin în parte stimulării *osteoprotegerinei*, numită și *factor de inhibare a osteoclastogenezei*, o citokină care inhibă resorbția osoasă.

La pubertate, atunci când femeia devine fertilă, creșterea în înălțime se accelerează timp de câțiva ani. Însă estrogenii au și un alt efect puternic asupra creșterii osoase: determină unirea epifizelor cu diafizele oaselor lungi (închiderea cartilajelor de creștere). Efectul estrogenilor la femei este mult mai puternic decât efectul similar al testosteronului la bărbați. În consecință, creșterea la femei încetează cu câțiva ani mai devreme decât la bărbați. Femeia eunuc, la care lipsește producția de estrogeni, crește de regulă cu câțiva centrimetri mai înaltă decât femeia adultă normală, deoarece cartilajele ei de creștere nu se închid la momentul adecvat.

Osteoporoza cauzată de deficitul de estrogeni la vârste înaintate. După menopauză ovarele nu mai secretă aproape deloc estrogeni. Acest deficit conduce la (1) creșterea activității osteoclastice osoase, (2) scăderea matricei osoase și (3) scăderea depunerii calciului și fosforului în oase. La unele femei acest efect este deosebit de sever, iar afecțiunea rezultată se numește *osteoporoză*, fiind descrisă în Capitolul 80. Deoarece osteoporoza scade semnificativ rezistența osoasă conducând la fracturi, în special ale vertebrelor, multe femei în postmenopauză primesc profilactic tratament de substituție cu estrogeni pentru a împiedica apariția osteoporozei.

Hormonii estrogeni cresc ușor rezerva de proteine. Estrogenii determină creșterea ușoară a cantității totale de proteine din organism, fapt ce poate fi pus în evidență prin balanța slab pozitivă a azotului la administrarea de estrogeni. Acest efect este în principal rezultatul acțiunii estrogenilor de stimulare a creșterii organelor sexuale, a oaselor și a altor țesuturi din organism. Creșterea depozitelor de proteine determinată de testosteron este mult mai generală și mai intensă decât cea produsă de estrogeni.

Hormonii estrogeni determină creșterea metabolismului și a depozitelor de lipide. Estrogenii cresc ușor rata metabolismului global al organismului, dar această creștere este de numai o treime din cea produsă de hormonul sexual masculin, testosteron. De asemenea, determină depunerea unor cantități însemnate de lipide în țesutul subcutanat. Ca rezultat, procentul de țesut adipos al organismului la femei este considerabil mai mare decât la bărbați, la care este mai mare procentul de proteine. Pe lângă depunerea de țesut adipos la nivelul sânului și subcutanat, estrogenii determină și depozitarea acestuia pe fese și coapse, caracteristică pentru conformația feminină a corpului.

Hormonii estrogeni au un efect redus asupra distribuției pilozității. Estrogenii nu modifică major distribuția pilozității. Totuși, pilozitatea se dezvoltă în regiunea pubiană și axilară după pubertate. De fapt, principalii responsabili pentru această distribuție a pilozității sunt hormonii androgeni secretați în cantitate crescută după pubertate de către glandele suprarenale.

Efectele hormonilor estrogeni asupra tegumentului. Estrogenii determină textura fină și netedă a tegumentului, dar acesta are o grosime mai mare la femei decât la copii sau la femeile cu ovarectomie. De asemenea estrogenii cresc vascularizația cutanată, care se asociază cu o temperatură mai ridicată a tegumentului și conduce la sângerări mai abundente după tăieturi superficiale, comparativ cu bărbații.

Efectele hormonilor estrogeni asupra balanței hidro-electrolitice. A fost subliniată anterior asemănarea din punct de vedere al structurii chimice între hormonii estrogeni și cei corticosuprarenalieni. Estrogenii, similar cu aldosteronul și alți hormoni corticosuprarenalieni, determină retenția sodiului și a apei la nivelul tubilor renali. Acest efect al estrogenilor este în mod normal redus, devenind rareori semnificativ, dar producerea accelerată a estrogenilor de către placentă în timpul sarcinii poate contribui la retenția hidrică, așa cum se va discuta în Capitolul 83.

FUNCȚIILE PROGESTERONULUI

Progesteronul determină modificări secretorii la nivelul uterului. Unul din rolurile principale ale progesteronului este acela de a determina modificările secretorii ale endometrului uterin în a doua jumătate a ciclului sexual lunar la femei, care pregătesc uterul pentru implantarea ovulului fecundat. Această funcție va fi discutată mai departe în legătură cu ciclul endometrial uterin.

Alături de acest efect asupra endometrului, progesteronul scade frecvența și intensitatea contracțiilor uterine, și astfel ajută la prevenira expulziei ovulului implantat.

Efectul progesteronului asupra trompelor uterine. Progesteronul are și un efect de stimulare a secrețiilor mucoasei trompelor uterine. Aceste substanțe sunt necesare pentru nutriția ovulului fecundat aflat în diviziune pe măsură ce traversează trompele uterine înainte de implantare.

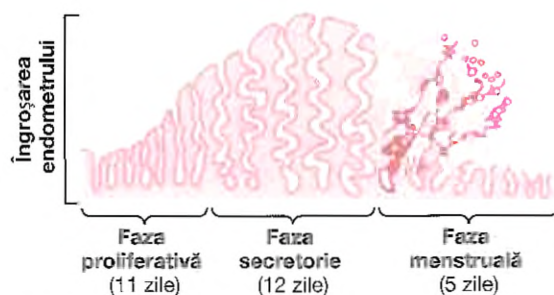


Figura 82-9. Fazele creșterii endometriale și menstruația, care se desfășoară pe parcursul fiecărui ciclu sexual lunar.

Progesteronul susține dezvoltarea glandei mamare. Progesteronul susține dezvoltarea lobulilor și a alveolelor sânului prin proliferarea și creșterea celulelor alveolare și prin transformarea lor în celule secretoare. Totuși nu progesteronul este cel care determină secreția lactată alveolară; așa cum se va discuta în Capitolul 83, laptele este produs numai după ce glanda mamară astfel pregătită este ulterior stimulată de *prolactina* secretată de hipofiza anterioară.

Progesteronul determină totodată creșterea în volum a sânului. Această creștere este produsă parțial de dezvoltarea caracterului secretor al lobulilor și alveolelor, dar și de acumularea lichidului în țesuturi.

CICLUL ENDOMETRIAL LUNAR ȘI MENSTRUAȚIA

În paralel cu producția lunară ciclică de estrogeni și progesteron de către ovare, mucoasa uterină prezintă la rândul ei modificări ciclice, care implică următoarele etape: (1) proliferarea endometrului uterin; (2) apariția modificărilor secretorii în endometru; și (3) descuamarea endometrului, cunoscută sub denumirea de *menstruație*. Fazele ciclului endometrial sunt ilustrate în **Figura 82-9**.

Faza proliferativă (faza estrogenică) a ciclului endometrial care are loc înainte de ovulație. La începutul fiecărui ciclu lunar, cea mai mare parte a endometrului a fost eliminată prin menstruație, după care rămâne doar un strat subțire de celule endometriale stromale. Singurele celule epiteliale rămase sunt localizate în porțiunile profunde ale glandelor și criptelor endometrului. *Sub influența estrogenilor* secretați de ovare în cantitate mare în prima parte a ciclului ovarian lunar, celulele stromale și cele epiteliale proliferează rapid. Suprafața endometrului se re-epitelizează în 4-7 zile de la debutul menstruației.

Apoi, în următoarea săptămână și jumătate, înainte de producerea ovulației, endometrul crește semnificativ în grosime datorită creșterii numărului de celule stromale și a dezvoltării progresive a glandelor endometriale și a noilor

vase sangvine din endometru. În momentul ovulației, endometrul are grosimea de 3-5 mm.

Glandele endometriale, în special cele din regiunea cervicală, secretă un mucus subțire, vâscos. Filamentele de mucus se dispun ulterior de-a lungul colului uterin formând canale care facilitează conducerea lichidului spermatic în direcția corespunzătoare, de la vagin către uter.

Faza secretorie (faza progestativă) a ciclului endometrial care are loc după ovulație. În cea mai mare parte a celei de-a doua jumătăți a ciclului lunar, după producerea ovulației, atât progesteronul cât și estrogenul sunt secretați în cantitate mare de corpul galben. Estrogenii determină doar o ușoară proliferare celulară suplimentară a endometrului în această fază a ciclului, în timp ce progesteronul produce creșterea marcată în dimensiuni și transformarea secretorie a endometrului. Glandele devin tot mai sinuoase, iar în celulele epiteliale glandulare se acumulează un exces de substanțe secretate. În plus, citoplasma celulelor stromale își mărește volumul, iar în ea se acumulează cantități mari de lipide și glicogen, iar aportul de sânge către endometru crește și mai mult, proporțional cu dezvoltarea activității secretorii, vasele sangvine devenind și ele foarte sinuoase. În perioada de vârf a fazei secretorii, la aproape o săptămână după ovulație, endometrul are o grosime de 5-6 mm.

Scopul final al tuturor acestor schimbări endometriale este acela de a forma un endometru cu capacitate secretorie ridicată, care conține cantități mari de substanțe nutritive depozitate pentru a asigura condiții corespunzătoare pentru implantarea ovulului *fecundat* în a doua jumătate a ciclului lunar. Din momentul în care ovulul fecundat pătrunde în cavitatea uterină prin trompa uterină (fenomen ce are loc la 3-4 zile de la ovulație) până la implantarea acestuia (la 7-9 zile de la ovulație), substanțele uterine secretate numite „lapte uterin" asigură nutriția ovulului aflat în faza incipientă a diviziunii. După implantarea în endometru, celulele trofoblastice de pe suprafața ovulului implantat (aflat în stadiul de blastocit) încep să digere endometrul și absorb substanțele depozitate aici, punând astfel la dispoziție cantități mari de substanțe nutritive embrionului aflat în stadiul de implantare incipient.

Menstruația. Dacă ovulul nu este fecundat, cu două zile înainte de sfârșitul ciclului lunar corpul galben ovarian involuează, iar nivelul de secreție al hormonilor ovarieni (estrogenii și progesteronul) scade, așa cum se vede în **Figura 82-4**. Urmează menstruația.

Menstruația este produsă de scăderea concentrației de estrogeni și progesteron, mai ales a celui din urmă, la sfârșitul ciclului ovarian lunar. Primul efect constă în scăderea stimulării pe care o produc cei doi hormoni asupra celulelor endometriale, fiind rapid urmată de involuția endometrului la aproximativ 65% din grosimea anterioară. După aceea, în cele 24 de ore care preced debutul menstruației, vasele sangvine sinuoase care dau naștere straturilor mucoase ale endometrului se presupune că suferă vasospasm datorită unora din efectele involuției endometrului, printre care eliberarea de substanțe vasoconstrictoare – probabil unele prostaglandine cu efect vasoconstrictor prezente din abundență în această etapă.

Procesele menționate - vasospasmul, scăderea substanțelor nutritive din endometru și pierderea stimulării hormonale - inițiază necroza endometrului, în special cea a vaselor sangvine. În consecință sângele se infiltrează la început în stratul vascular al endometrului, iar zonele hemoragice cresc rapid în decurs de 24-36 de ore. Treptat straturile externe necrozate ale endometrului se desprind de uter la nivelul zonelor de hemoragie până când, la aproximativ 48 de ore de la debutul menstruației, se elimină toate straturile superficiale ale endometrului. Țesuturile descuamate și sângele prezente în cavitatea uterină, alături de efectele contractile ale prostaglandinelor sau ale altor substanțe din materialul descuamat, acționează sinergic pentru a iniția contracțiile uterine prin care conținutul uterin va fi eliminat.

În cazul menstruației normale se pierd aproximativ 40 ml de sânge și încă 35 ml de ser. Lichidul menstrual de obicei nu coagulează datorită eliberării de *fibrinolizină* împreună cu materialul necrotic endometrial. Dacă sângerarea suprafeței uterine este excesivă, cantitatea de fibrinolizină nu va fi suficientă pentru a împiedica producerea coagulării. Prezența cheagurilor în timpul menstruației este deseori o dovadă clinică de afecțiune uterină.

La 4-7 zile de la debutul menstruației pierderea de sânge încetează, deoarece până atunci are loc re-epitelizarea endometrului.

Leucoreea din timpul menstruației. În timpul menstruației este eliberat un mare număr de leucocite alături de materialul necrotic și de sânge. Cel mai probabil o substanță conținută în materialul endometrial de necroză determină această eliminare de leucocite. Datorită acestor celule, și probabil a altor factori, uterul este foarte rezistent la infecții pe durata menstruației, chiar dacă suprafața endometrului a rămas denudată. Această rezistență la infecții are o valoare de protecție ridicată.

REGLAREA CICLULUI SEXUAL FEMININ – ACȚIUNEA COMBINATĂ DINTRE HORMONII OVARIENI ȘI CEI HIPOTALAMO-HIPOFIZARI

După ce au fost prezentate principalele transformări ciclice care au loc în cadrul ciclului sexual lunar feminin, în continuare va fi explicat mecanismul ritmic ce induce aceste variații ciclice.

SECREȚIA DE GNRH DIN HIPOTALAMUS DETERMINĂ PRODUCEREA HORMONILOR LH ȘI FSH DE CĂTRE HIPOFIZA ANTERIOARĂ

Așa cum s-a subliniat în Capitolul 75, secreția celor mai mulți hormoni ai hipofizei anterioare este controlată de

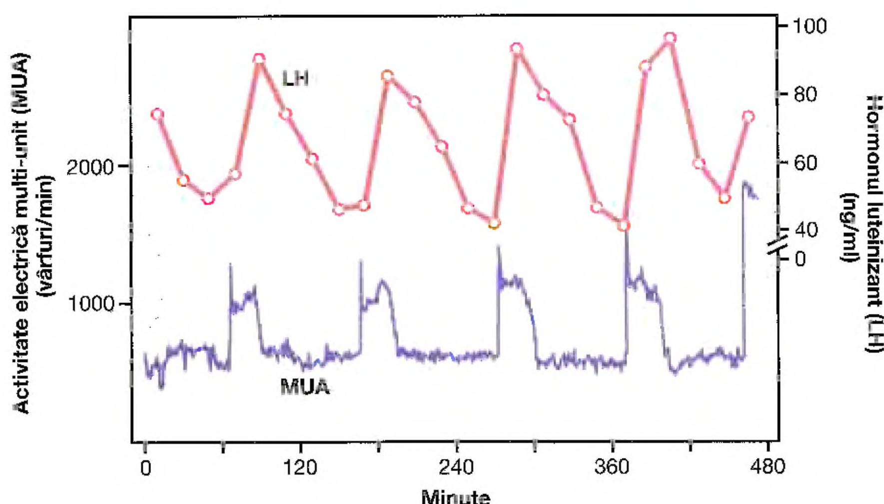
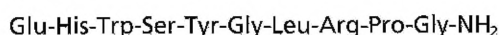


Figura 82-10. *Linia roșie*: modificarea pulsatilă a hormonului luteinizant (*LH*) în circulația periferică la maimuța rhesus cu ovarectomie aflată sub anestezie cu pentobarbital. *Linia albastră*: înregistrarea la interval de un minut a activității electrice multi-unit (*MUA*) din hipotalamusul medio-bazal. (Datele provin din lucrarea *Wilson RC, Kesner JS, și colaboratorii: Central electrophysiologic correlates of pulsatile luteinizing hormone secretion. Neuroendocrinology 39:256, 1984.*)

„hormonii eliberatori" formați în hipotalamus și transportați ulterior în hipofiza anterioară pe calea sistemului port hipotalamo-hipofizar. În ceea ce privește gonadotropinele, singurul hormon de eliberare important este *GnRH*. Acest hormon a fost izolat și purificat și se știe că este un decapeptid având formula:


Glu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH_2

Secreția intermitentă pulsatilă a GnRH din hipotalamus stimulează eliberarea pulsatilă de LH din hipofiza anterioară. Hipotalamusul nu secretă continuu GnRH, ci în pulsuri cu durata de 5-25 de minute care se produc la fiecare 1-2 ore. Curba din partea de jos a **Figurii 82-10** arată semnalele electrice pulsatile din hipotalamus care determină eliberarea hipotalamică pulsatilă de GnRH.

Este uimitor faptul că atunci când GnRH este perfuzat continuu, astfel încât devine disponibil tot timpul, și nu în mod intermitent, pulsatil, capacitatea sa de a determina eliberarea LH și FSH din hipofiza anterioară dispare. Prin urmare, din motive necunoscute, caracterul pulsatil al eliberării GnRH este esențial pentru exercitarea funcției sale.

Eliberarea pulsatilă a acestui hormon determină de asemenea secreția intermitentă de LH la fiecare 90 de minute, așa cum arată curba de sus din **Figura 82-10**.

Centrii hipotalamici care secretă hormonul eliberator de gonadotropină. Activitatea neuronală care determină eliberarea pulsatilă de GnRH apare în primul rând în zona medio-bazală a hipotalamusului, mai ales în nucleii arcuați din această arie. Astfel se crede că nucleii arcuați controlează cea mai mare parte a activității sexuale la femei, deși există neuroni localizați în aria preoptică a hipotalamusului anterior care secretă de asemenea GnRH dar în cantități moderate. Mai mulți centri neuronali din „sistemul limbic" cerebral (sistemul de control al funcțiilor psihice superioare) transmit semnale la nucleii arcuați cu rolul de a modifica atât intensitatea eliberării GnRH cât și frecvența pulsurilor. Aceasta oferă o explicație parțială privind rolul pe care îl au factorii psihici în modificarea funcției sexuale feminine.

EFECTELE DE FEEDBACK NEGATIV ALE ESTROGENULUI ȘI PROGESTERONULUI ÎN SCĂDEREA SECREȚIEI DE LH ȘI FSH

În cantitate mică, estrogenul are un efect inhibitor puternic asupra producției de LH și FSH. Dacă alături de estrogen este prezent și progesteronul, efectul menționat se multiplică, deși progesteronul singur are un efect redus (**Figura 82-11**).

Aceste efecte de feedback se manifestă direct mai ales asupra hipofizei anterioare, dar acționează într-o mai mică măsură și asupra hipotalamusului, determinând scăderea secreției de GnRH, mai ales prin modificarea frecvenței pulsurilor acestuia.

Inhibina din corpul galben inhibă secreția de FSH și LH. Pe lângă efectele de feedback ale estrogenului și progesteronului, se pare că sunt implicați și alți hormoni, în special *inhibina*, secretată de celulele granuloase din corpul galben ovarian alături de hormonii sexuali steroidieni, analog secreției de inhibină de către celulele Sertoli din testicul (se va vedea **Figura 82-11**). Acest hormon are efect similar atât la femei cât și la bărbați – mai precis, de inhibare a secreției de FSH și, în mai mică măsură, de LH din hipofiza anterioară. Astfel, se crede că inhibina este deosebit de importantă în scăderea secreției de FSH și LH care are loc la sfârșitul ciclului sexual feminin lunar.

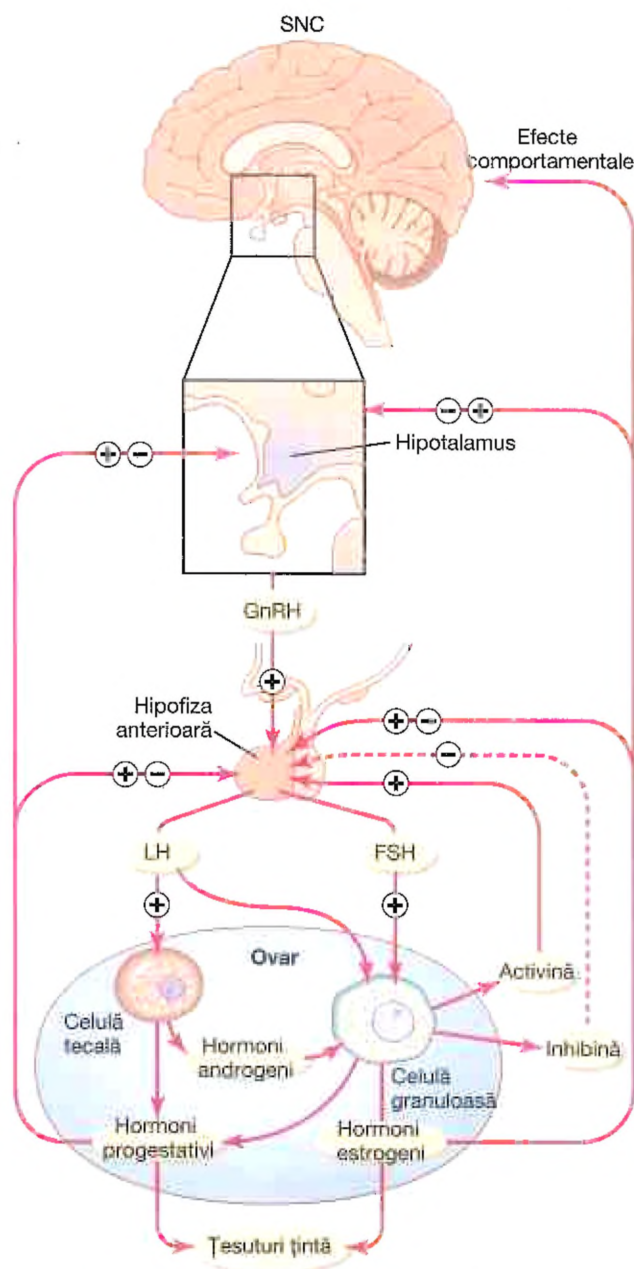


Figura 82-11. Reglarea prin mecanism de feedback a axei hipotalamo-hipofizo-ovariene la femei. Efectele de stimulare sunt indicate prin semnul plus; efectele inhibitorii de feedback negativ sunt indicate prin semnul minus. Estrogenii și hormonii progestativi exercită atât efecte de feedback pozitiv cât și negativ asupra hipofizei anterioare și a hipotalamusului în funcție de stadiul ciclului ovarian. Inhibina are efect de feedback negativ asupra hipofizei anterioare în timp ce activina are efect opus, stimulând secreția de FSH din hipofiza anterioară. SNC, sistem nervos central; FSH, hormon foliculostimulant; GnRH, hormon de eliberare a gonadotropiei; LH, hormon luteinizant.

EFECTUL DE FEEDBACK POZITIV AL ESTROGENULUI ÎNAINTE DE OVULAȚIE – CREȘTEREA PREOVULATORIE ACCELERATĂ A HORMONULUI LUTEINIZANT

Din motive incomplet înțelese, hipofiza anterioară secretă cantități tot mai crescute de LH timp de 1-2 zile, începând cu 24-48 de ore înainte de ovulație. Acest efect este demonstrat în **Figura 82-4** care arată de asemenea o creștere accelerată preovulatorie de mult mai mică amploare a FSH.

Experimentele au arătat că perfuzarea de hormoni estrogeni peste nivelul critic la femei, timp de 2-3 zile din ultima parte a primei jumătăți a ciclului ovarian, va determina accelerarea creșterii foliculilor ovarieni precum și amplificarea secreției de estrogeni ovarieni. În această perioadă, secreția ambilor hormoni ai hipofizei anterioare, FSH și LH, este ușor inhibată la început. După aceea secreția de LH crește brusc de 6-8 ori, iar cea de FSH de aproape două ori. Creșterea semnificativă a LH determină producerea ovulației.

Cauza creșterii accelerate a secreției de LH nu este cunoscută. Există totuși câteva explicații posibile:

S-a sugerat că în acest moment al ciclului, estrogenul prezintă un *efect de feedback pozitiv* de stimulare a secreției hipofizare de LH și, într-o măsură mult mai mică, de FSH (se va vedea **Figura 82-11**), iar acest lucru este în opoziție evidentă cu efectul de feedback negativ al aceluiași hormon care apare în mod normal în perioada rămasă a ciclului lunar feminin.

Celulele granuloase foliculare încep să secrete, cu una sau mai multe zile înainte de descărcarea preovulatorie de LH, cantități mici dar din ce în ce mai ridicate de progesteron, și s-a sugerat că acesta ar putea fi factorul care stimulează secreția excesivă de LH.

În lipsa acestei descărcări preovulatorii normale de LH, ovulația nu s-ar produce.

OSCILAȚIILE REGLĂRII PRIN PRIN FEEDBACK A SISTEMULUI HIPOTALAMO-HIPOFIZO-OVARIAN

După ce au fost prezentate informațiile cunoscute despre relațiile reciproce dintre diferitele componente ale sistemului hormonal feminin, în continuare se va încerca explicarea oscilațiilor mecanismelor de feedback care controlează ritmicitatea ciclului sexual feminin. Se pare că acestea acționează în mare prin următoarea secvență de trei evenimente.

1. *Secreția post-ovulatorie a hormonilor ovarieni și inhibarea gonadotropinelor hipofizare.* În intervalul dintre ovulație și debutul menstruației, corpul galben secretă cantități mari de progesteron și estrogen, precum și hormonul inhibină. Toți acești hormoni au un efect sinergic de feedback negativ asupra hipofizei anterioare și a hipotalamusului. Aceasta va conduce la inhibarea secreției de FSH și LH și la scăderea lor la cel mai scăzut nivel care se produce cu aproximativ

3-4 zile înainte de menstruație. Aceste efecte sunt prezentate în **Figura 82-4**.

2. *Faza de creștere foliculară.* Cu 2-3 zile înainte de menstruație, corpul galben regresează până aproape de involuția completă, iar secreția de estrogen, progesteron și inhibină a acestuia scade la un nivel foarte redus. Consecința este eliberarea hipotalamusului și hipofizei anterioare de efectul de feedback negativ al acestor hormoni. Astfel, cu una sau două zile mai târziu, aproximativ la debutul menstruației, începe să crească din nou secreția hipofizară de FSH, la o valoare dublă; la câteva zile după începutul menstruației, crește ușor și secreția de LH. Acești hormoni vor iniția creșterea unui nou folicul ovarian și amplificarea progresivă a secreției de estrogen care atinge un vârf la 12,5-13 zile de la începutul noului ciclu sexual lunar feminin. În primele 11-12 zile ale creșterii foliculului, rata secreției hipofizare de gonadotropine FSH și LH scade ușor datorită efectului de feedback negativ exercitat mai ales de estrogeni asupra hipofizei anterioare. După aceea are loc creșterea bruscă și marcată a secreției de LH și în mai mică măsură de FSH. Această secreție crescută reprezintă vârful preovulator de LH și FSH care este urmat de ovulație.
3. *Vârful preovulator de LF și FSH determină producerea ovulației.* La 11,5-12 zile de la debutul ciclului lunar începe scăderea abruptă a secreției de FSH și LH. Nivelul ridicat de estrogeni din acest moment (sau începutul secreției de progesteron de către foliculi) se pare că are un efect stimulator de feedback pozitiv asupra hipofizei anterioare, așa cum s-a explicat anterior, ceea ce va conduce la o creștere bruscă, marcată de LH și mai puțin de FSH. Indiferent care este cauza acestei creșteri accelerate preovulatorii a LH și FSH, excesul important de LH conduce atât la ovulație cât și la dezvoltarea ulterioară a corpului galben și a activității secretorii a acestuia. Astfel, sistemul homonal începe un nou ciclu de secreție până la următoarea ovulație.

Ciclurile anovulatorii – ciclurile sexuale obișnuite la pubertate

Dacă vârful preovulator al LH nu are o valoare suficient de ridicată, nu se produce ovulația, iar ciclul se va numi „anovulator". Fazele ciclului sexual continuă, dar sunt modificate astfel: în primul rând, lipsa ovulației determină dezvoltarea insuficientă a corpului galben, iar secreția de progesteron va fi prin urmare aproape nulă în perioada finală a ciclului. În al doilea rând, ciclul va fi mai scurt cu câteva zile, dar ritmicitatea sa continuă. De altfel, se pare că progesteronul nu este necesar pentru susținerea ciclului, dar îi poate modifica ritmul.

Primele cicluri după debutul pubertății sunt de regulă anovulatorii, ca și cele care au loc în ultimele luni sau ani înainte de menopauză; cauza este, probabil, următoarea: creșterea bruscă a LH nu este suficient de amplă pentru a produce ovulația.

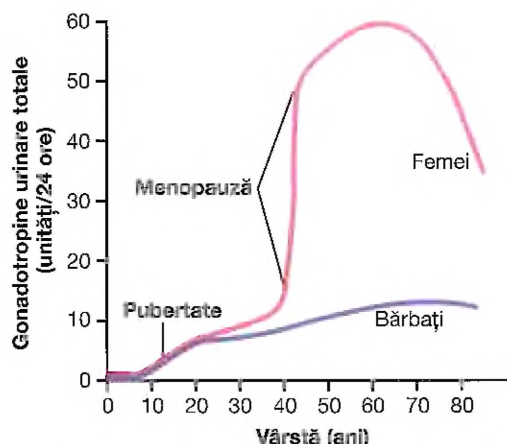


Figura 82-12. Rata totală de secreție a hormonilor gonadotropi pe parcursul perioadei reproductive la femei și bărbați, care arată creșterea deosebit de abruptă a acestor hormoni la femeile aflate la menopauză.

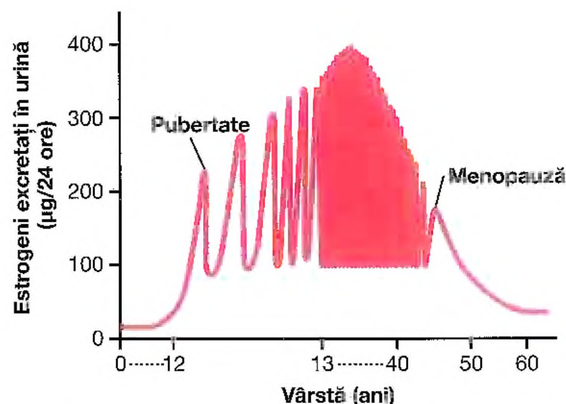


Figura 82-13. Secreția de estrogen pe parcursul perioadei reproductive la femeie.

PUBERTATEA ȘI MENARHA

Pubertatea reprezintă debutul vieții sexuale adulte, iar *menarha* începutul ciclului menstrual. Perioada pubertății este consecința creșterii treptate a secreției hormonilor gonadotropi de către glanda hipofiză și începe aproximativ în al optulea an de viață, așa cum se vede în **Figura 82-12**, și culminează cu instalarea pubertății și a menstruațiilor între vârsta de 11 și 16 ani la fete (în medie la 13 ani).

La femei, ca și la bărbați, glanda hipofiză și ovarele în perioada copilăriei pot funcționa la capacitate maximă dacă sunt stimulate adecvat. Totuși, lucru valabil și la bărbați, din motive necunoscute hipotalamusul nu secretă cantități semnificative de GnRH în copilărie. Experimentele au arătat că hipotalamusul poate secreta acest hormon, dar lipsește semnalul corespunzător de la anumite arii ale creierului care determină secreția. Din acest motiv se crede la ora actuală că debutul pubertății este inițiat de procesul de maturare a altor zone ale creierului, situate probabil în sistemul limbic.

Figura 82-13 arată (1) nivelul în creștere al secreției de estrogen la pubertate, (2) variațiile ciclice care au loc pe

parcursul ciclului sexual lunar, (3) creșterea tot mai mare a secreției de estrogen în primii ani ai vieții reproductive, (4) scăderea progresivă a secreției de estrogen către sfârșitul vieții reproductive și, în final, (5) lipsa aproape totală a secreției de estrogen și progesteron după menopauză.

MENOPAUZA

La vârsta de 40-50 de ani ciclul sexual devine de obicei neregulat, iar ovulația nu se mai produce. După câteva luni sau ani, ciclul încetează definitiv, așa cum se observă în **Figura 82-13**. Perioada în care ciclul încetează, iar cantitatea de hormoni sexuali feminini scade aproape de zero, se numește *menopauză*.

Cauza menopauzei este „epuizarea ovarelor". Pe parcursul vieții fertile a femeii, ajung la maturitate și ovulează aproximativ 400 din foliculii primordiali, iar restul de câteva sute sau mii degenerează. La vârsta de aproximativ 45 de ani rămân în ovare doar câțiva foliculi primordiali care pot fi stimulați de FSH și LH, iar în **Figura 82-13** se arată că producția ovariană de estrogeni scade pe măsură ce numărul de foliculi primordiali se apropie de zero. Atunci când producția de estrogeni scade sub valoarea critică, acești hormoni nu mai pot inhiba producția de gonadotropine FSH și LH. De altfel, așa cum se arată și în **Figura 82-12**, gonadotropinele (în special FSH) sunt produse continuu și în cantitate mare după menopauză dar, pe măsură ce foliculii primordiali rămași devin atrezici, producția de estrogeni de către ovare se reduce teoretic la zero.

După instalarea menopauzei, viața femeii suferă unele modificări de la situația în care exista o secreție fiziologică de estrogeni și progesteron la cea în care acești hormoni lipsesc. Lipsa estrogenilor cauzează frecvent modificări fiziologice importante în funcționarea întregului organism printre care (1) valuri de căldură („bufeuri"), caracterizate prin eritem tegumentar intens, (2) senzație psihică de dispnee, (3) iritabilitate, (4) astenie, (5) anxietate și (6) scăderea rezistenței și a calcificării osoase. Aceste simptome sunt suficient de severe la aproximativ 15% dintre femei, necesitând tratament. Administrarea zilnică a unei doze mici de estrogeni elimină de obicei simptomele, iar prin scăderea treptată a dozei femeile aflate la menopauză pot evita apariția unor simptome severe.

Studii clinice de amploare au oferit dovezi că administrarea estrogenilor după menopauză, deși ameliorează multe dintre simptomele menopauzei, poate crește riscul de boli cardiovasculare. Prin urmare terapia homonală de substituție cu estrogeni nu mai este recomandată de rutină la femeile aflate la menopauză. Totuși, unele studii sugerează că în realitate terapia cu estrogeni reduce riscul cardiovascular dacă este începută devreme după instalarea menopauzei. La ora actuală se recomandă ca femeile aflate în perioada post-menopauză să discute cu medicul curant despre raportul între riscurile și beneficiile terapiei de substituție.

Anomalii ale secreției ovariene

Secreția ovariană redusă indusă de hipogonadism. O secreție ovariană mai redusă decât nivelul normal poate avea diverse cauze: tulburări de dezvoltare a ovarelor, absența ovarelor, sau anomalii genetice asociate cu deficite enzimatice din celulele secretorii și secreție hormonală inadecvată. *Eunucoidismul feminin* survine în două situații: când ovarele sunt absente de la naștere, sau când acestea devin nefuncționale înainte de pubertate. Această afecțiune se caracterizează prin absența dezvoltării caracterelor sexuale secundare, iar organele sexuale rămân imature. Caracteristica acestei afecțiuni este prelungirea perioadei de creștere a oaselor lungi, deoarece epifizele nu se unesc cu diafiza osoasă la fel de devreme cum se întâmplă la femeile normale. Prin urmare femeia cu eunucoidism este la fel de înaltă sau puțin mai înaltă decât bărbații de aceeași vârstă, cu același fond genetic.

Dacă sunt îndepărtate ovarele unei femei care s-a dezvoltat normal, organele sexuale regresează atât de mult încât uterul revine la dimensiunile din copilărie, vaginul devine mai mic, iar epiteliul vaginal subțire și sensibil la leziuni. Glanda mamară se atrofiază și își pierde tonusul, iar firul de păr pubian se subțiază. Aceleași modificări au loc la femei după menopauză.

Menstrele neregulate și amenoreea cauzate de hipogonadism. Așa cum s-a subliniat în secțiunea privind menopauza, cantitatea de estrogeni produsă de ovare trebuie să depășească o valoare critică pentru a determina cicluri sexuale ritmice. Prin urmare, în hipogonadism sau dacă gonadele secretă cantități mici de estrogeni ca rezultat al altor factori, cum ar fi *hipotiroidismul*, de cele mai multe ori ciclul ovarian nu se produce normal. Astfel, între perioadele menstruale trec mai multe luni, sau menstruația încetează complet (amenoree). Ciclurile ovariene prelungite se asociază cu insuficiență ovulatorie, probabil datorită secreției insuficiente de LH în momentul în care ar trebui să aibă loc creșterea preovulatorie accelerată a acestui hormon necesară pentru ovulație.

Hipersecreția ovariană. Hipersecreția extremă de hormoni ovarieni este o entitate clinică rară deoarece secreția excesivă de estrogeni scade automat producția de gonadotropine de către glanda hipofiză ceea ce limitează la rândul său producția ovariană de hormoni. În consecință, hipersecreția de hormoni feminizanți se decelează de obicei clinic doar dacă se dezvoltă o tumoră feminizantă.

Rareori în unul dintre ovare se poate dezvolta o *tumoră cu celule granuloase*, mai frecvent după instalarea menopauzei. Aceste tumori secretă cantități mari de estrogeni care exercită efectele normale ale acestor hormoni, inclusiv hipertrofia endometrului uterin și sângerări anormale ale acestuia. De altfel, sângerarea este deseori primul și singurul semn al existenței tumorii.

PARTEA XIV

ACTUL SEXUAL LA FEMEIE

Stimularea actului sexual la femeie. Ca și în cazul bărbaților, desfășurarea normală a actului sexual la femeie depinde de stimularea ambelor verigi, cea psihică și cea sexuală locală.

Gândurile erotice și cu conotații sexuale pot induce apariția dorinței sexuale la femeie, iar aceasta facilitează extrem de mult desfășurarea actului sexual. Dorința are la bază stimuli psihologici și fiziologici, gradul dorinței crescând proporțional cu nivelul hormonilor sexuali secretați. Dorința se modifică și în timpul ciclului sexual lunar, având un maxim în apropiere de momentul ovulației, probabil datorită nivelului crescut de estrogeni secretați în perioada preovulatorie.

Stimularea sexuală locală la femei se produce mai mult sau mai puțin asemănător cu cea a bărbaților deoarece masarea și alte tipuri de stimulare a vulvei, vaginului și a altor regiuni perineale pot crea excitație sexuale. Glandul clitorisului este deosebit de sensibil în inițierea stimulării sexuale.

Ca și la bărbați, impulsurile senzoriale sexuale sunt transmise către segmentele sacrate ale măduvei spinării prin intermediul nervului rușinos și a plexului sacrat. Odată intrate în măduvă, aceste impulsuri se transmit la emisferele cerebrale. De asemenea, de reacțiile care contribuie la declanșarea orgasmului feminin sunt cel puțin parțial răspunzătoare reflexele locale integrate la nivelul măduvei spinării din zona sacrată și lombară.

Erecția și lubrifierea feminină. Țesutul erectil feminin, care este aproape identic cu cel penian, se află localizat în jurul introitusului vaginal și se extinde în clitoris. Acest țesut erectil, ca și cel al penisului, este controlat de fibre parasimpatice care ajung prin nervii splanhnici pelvieni ai plexului sacrat la nivelul organelor genitale externe. În fazele precoce ale stimulării sexuale, impulsurile parasimpatice determină dilatarea arterelor țesutului erectil, care rezultă probabil din eliberarea de acetilcolină, oxid de azot și polipeptid vasoactiv intestinal la nivelul terminațiilor nervoase. Aceasta permite acumularea rapidă a sângelui în țesutul erectil, iar introitusul se contractă în jurul penisului, ceea ce facilitează atingerea de către bărbat a unei stimulări sexuale suficiente pentru a se produce ejacularea.

Impulsurile parasimpatice ajung de asemenea la glandele Bartholin, situate bilateral și inferior față de labiile mici, determinând secreția de mucus în imediata vecinătate a introitusului. Acest mucus contribuie la lubrifierea parțială din timpul actului sexual care este asigurată și de mucusul secretat de epiteliul vaginal și, în mică măsură, de glandele uretrale masculine. Lubrifierea în timpul actului sexual este importantă pentru a determina o senzație plăcută de masaj și nu una de iritație, care poate apărea în cazul uscăciunii vaginului. Senzația de masaj reprezintă stimulul optim pentru a declanșa reflexele corespunzătoare care culminează atât la femeie cât și la bărbat cu climaxul.

Orgasmul feminin. În momentul în care stimularea sexuală locală atinge intensitatea maximă și, mai ales, atunci când senzațiile locale sunt susținute de impulsurile psihice condiționate corespunzătoare provenite de la emisferele cerebrale, sunt inițiate reflexele care determină producerea *orgasmului feminin*, numit și *climax*. Orgasmul la femei este analog emisiei spermei și ejaculării la bărbați, iar apariția lui poate facilita fecundarea ovulului. Se știe de altfel că femeile sunt ceva mai fertile dacă sunt inseminate în timpul unui act sexual normal decât prin metode artificiale, ceea ce pledează pentru funcția importantă a orgasmului feminin. Posibilele explicații ale acestui fapt sunt următoarele.

În primul rând, în timpul orgasmului mușchii perineali ai femeii se contractă ritmic, acest proces fiind determinat de reflexele spinale care sunt asemănătoare cu cele care produc ejacularea la bărbat. Este posibil ca aceste reflexe să crească motilitatea uterină și tubară în timpul orgasmului, ceea ce ajută la transportul spermatozoizilor în sens ascendent, prin uter către ovul; informațiile privind acest subiect sunt totuși limitate. De asemenea, se pare că orgasmul menține dilatarea colului uterin timp de 30 de minute, permițând transportul facil al spermatozoizilor.

În al doilea rând, la multe animale copulația determină secreția de oxitocină de la nivelul hipofizei posterioare; acest efect este probabil mediat de către nucleii amigdalieni cerebrali, iar apoi de către hipotalamus, fiind transmis hipofizei. Oxitocina determină contracții ritmice cu intensitate crescută despre care se consideră că amplifică motilitatea spermatozoizilor. S-a demosntrat că la vacă unii spermatozoizi pot traversa întreaga lungime a trompei uterine în aproximativ 5 minute, viteza fiind de cel puțin 10 ori mai mare decât cea care ar putea fi atinsă numai prin motilitatea intrinsecă a spermatozoizilor. Nu se știe dacă același fenomen are loc și la om.

Alături de efectele posibile ale orgasmului asupra fecundației, stimularea sexuală intensă care apare în timpul orgasmului se transmite la emisferele cerebrale și determină creșterea tensiunii musculare a întregului corp. După momentul culminant al actului sexual această tensiune lasă locul, în minutele care urmează, unui sentiment de satisfacție caracterizat printr-o stare de liniște relaxată, efect numit *rezoluție*.

Fertilitatea la femeie

Perioada fertilă a fiecărui ciclu sexual. Ovulul rămâne viabil și capabil de fecundare nu mai mult de 24 de ore de la expulzia din ovar. Din acest motiv este necesar ca spermatozoizii să fie disponibili la scurt timp după ovulație pentru a se produce fecundarea. Un număr mic de spermatozoizi pot rămâne viabili în interiorul aparatului reproducător feminin până la 5 zile. Astfel, pentru a se produce fecundarea, actul sexual trebuie să aibă loc într-un interval care începe cu 4-5 zile înainte de ovulație și se

termină la câteva ore după ovulație. Deci, perioada fertilă lunară a femeii este scurtă – de aproximativ 4-5 zile.

Metode contraceptive care se bazează pe ritmicitatea ciclului sexual. Una din practicile curente de contracepție constă în evitarea raporturilor sexuale în preajma ovulației. Dificultatea aplicării acestei metode constă în prezicerea momentului exact al ovulației. Astfel, intervalul dintre ovulație și data începerii următoarei menstruații este aproape întotdeauna de 13-15 zile. Cu alte cuvinte, dacă ciclul menstrual este regulat, cu o periodicitate de exact 28 de zile, ovulația are loc la o zi înainte sau după a 14-a zi a ciclului. Dacă în schimb periodicitatea ciclului este de 40 de zile, ovulația are loc de obicei cu o zi înainte sau după ziua a 26-a a ciclului. Dacă însă periodicitatea ciclului este de 21 de zile, ovulația se produce cu o zi înainte sau după ziua a șaptea a ciclului. De altfel, se spune că evitarea actului sexual cu 4 zile înainte și 3 zile după ziua calculată a ovulației previne sarcina. Totuși, această metodă poate fi utilizată doar dacă periodicitatea ciclului este regulată. Procentul de eșec al acestei metode contraceptive, care se traduce prin sarcini nedorite, este de 20-25% pe an.

Supresia hormonală a fertilității – „pilula contraceptivă"

Se știe de multă vreme că administrarea fie de estrogen fie de progesteron în cantitate adecvată în prima jumătate a ciclului lunar poate inhiba ovulația. Motivul pentru care are loc acest proces este faptul că administrarea corespunzătoare a oricăruia dintre acești hormoni poate inhiba secreția preovulatorie cu creștere accelerată de LH din hipofiza anterioară, esențială pentru producerea ovulației.

Nu este total elucidat de ce administrarea oricăruia dintre cei doi hormoni împiedică descărcarea preovulatorie a LH. Totuși anumite experimente au sugerat că puțin timp înainte de acest vârf ar putea avea loc o scădere bruscă a secreției de estrogeni din foliculii ovarieni, iar acesta ar reprezenta semnalul necesar care ar iniția, prin mecanism de feedback asupra hipofizei anterioare, creșterea bruscă a LH. Administrarea hormonilor sexuali (estrogeni și progesteron) ar împiedica scăderea inițială a hormonilor ovarieni care ar putea fi semnalul ce declanșează ovulația.

Principala problemă în alegerea preparatelor care induc supresia hormonală a ovulației este găsirea acelor combinații adecvate de estrogeni și hormoni progestativi care să suprime ovulația, dar să nu provoace alte efecte nedorite. De exemplu, o cantitate prea mare din oricare dintre cei doi hormoni poate cauza un tipar anormal de sângerare menstruală. Totuși, utilizarea unor hormoni progestativi sintetici în locul progesteronului, în special 19-norsteroizii, împreună cu cantități mici de estrogeni, împiedică de obicei ovulația dar menține un tipar menstrual aproape de normal. Din acest motiv aproape toate „pilulele contraceptive" utilizate pentru controlul fertilității sunt o combinație de estrogeni și progestative sintetice. Principalul motiv pentru care se utilizează varianta sintetică a acestor hormoni este faptul că hormonii *naturali* sunt metabolizați hepatic aproape în întregime la scurt timp după absorbția lor din tractul gastrointestinal în circulația portală. În schimb, mulți dintre hormonii *sintetici* nu sunt metabolizați hepatic, permițând administrarea lor sub formă orală.

Doi dintre cei mai utilizați estrogeni sintetici sunt *etinil estradiol* și *mestranol*. Cele mai utilizate progestative sunt *noretindrona*, *noretinodrel*, *etinodiol* și *norgestrel*. De obicei, administrarea preparatului medicamentos începe în primele zile ale ciclului lunar și se continuă și după momentul când ar trebui să aibă loc în mod normal ovulația. Apoi medicamentul este oprit pentru a permite declanșarea menstruației și începerea unui nou ciclu.

Rata de eșec, exprimată prin sarcini nedorite, în cazul inhibiției hormonale a fertilității cu diferite tipuri de „pilule" este de 8-9% pe an.

Condiții anormale care determină sterilitate la femei

Aproximativ 5-10% dintre femei sunt infertile. Uneori nu poate fi pusă în evidență nicio anomalie la nivelul organelor genitale ale femeii infertile, iar în acest caz se consideră că sterilitatea se datorează fie funcționării fiziologice anormale a sistemului genital, fie dezvoltării genetice deficitare a ovulelor.

Cea mai frecventă cauză a sterilității este insuficiența ovulatorie. Fenomenul are loc fie datorită hiposecreției hormonilor gonadotropi, în această situație intensitatea stimulării hormonale fiind insuficientă pentru a produce ovulația, fie datorită unor ovare anormale care nu permit ovulația. De exemplu, uneori capsula ovariană externă este îngroșată, ceea ce face dificilă ovulația.

Datorită frecvenței mari a ciclurilor anovulatorii la femeile sterile, adesea sunt utilizate metode speciale pentru a determina dacă are loc ovulația. Aceste metode se bazează în principal pe efectele progesteronului asupra organismului, deoarece creșterea normală a secreției de progesteron din a doua jumătate a ciclului nu are loc de obicei în cazul unui ciclu anovulator. În absența efectelor progestative se consideră că ciclul este anovulator.

Unul din aceste teste constă în simpla analiză a urinei pentru a determina vârful de pregnandiol, produsul final al metabolismului progesteronului, în a doua jumătate a ciclului sexual; lipsa acestei substanțe indică incapacitatea

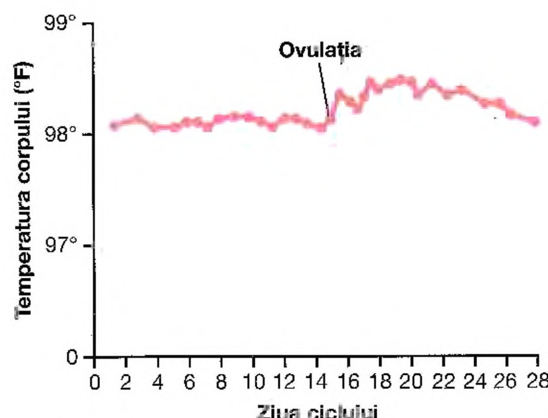


Figura 82-14. Creșterea temperaturii corporale la scurt timp după ovulație

de a ovula. Un alt test obișnuit constă în monitorizarea propriei temperaturi corporale pe tot parcursul ciclului. Secreția de progesteron în a doua jumătate a ciclului determină creșterea temperaturii corpului cu aproximativ 0,2°C (0,5°F), creșterea înregistrându-se brusc în momentul ovulației. O astfel de hartă a temperaturii care ilustrează momentul ovulației este prezentată în **Figura 82-14.**

Absența ovulației cauzată de hiposecreția hormonilor gonadotropi hipofizari poate fi tratată, în unele cazuri, prin administrarea la momentul potrivit a gonadotropinei corionice umane, un hormon (discutat în Capitolul 83) extras din placentă. Acest hormon, deși este secretat de placentă, are aproape aceleași efecte ca și LH, fiind din acest motiv un puternic stimulator al ovulației. Totuși, utilizarea în exces a acestui hormon poate determina producerea ovulației în mai mulți foliculi simultan, ceea ce va conduce la sarcini multiple; în acest sens au existat situații în care femeile care au fost tratate pentru infertilitate cu acest hormon au dat naștere la opt copii (majoritatea născuți morți).

Una din principalele cauze de sterilitate la femei este *endometrioza*, o afecțiune comună care constă în prezența de țesut endometrial, aproape identic cu cel uterin normal, care se dezvoltă și chiar produce menstruație în cavitatea pelviană din jurul uterului, trompelor uterine și ovarelor. Endometrioza provoacă fibroză pelviană care poate îngloba ovarele, astfel încât niciun ovul nu mai poate fi eliberat în cavitatea abdominală. Adesea endometrioza determină ocluzia trompelor uterine, fie la capătul prevăzut cu fimbrii, fie în alt loc de pe lungimea lor.

O altă cauză frecventă de infertilitate la femei este *salpingita* sau *inflamația trompelor uterine*; aceasta determină fibroza trompelor, cu ocluzia lor. În trecut, o astfel de inflamație era cu precădere rezultatul infecției gonococice. În schimb, odată cu descoperirea terapiilor moderne, salpingita a devenit o cauză mai rară de infertilitate la femei.

Infertilitatea poate fi determinată și de secreția de mucus modificat (anormal) de către colul uterin. În mod obișnuit, la momentul ovulației mediul hormonal reprezentat de estrogeni determină secreția de mucus cu caracteristici speciale, care permite deplasarea rapidă a spermatozoizilor către uter, și practic ghidează spermatozoizii în sens ascendent de-a lungul „filamentelor" de mucus. Anomaliile colului uterin, cum ar fi infecțiile sau inflamațiile ușoare sau stimularea hormonală inadecvată a colului, pot conduce la formarea unui dop de mucus vâscos care împiedică fecundarea.

Bibliografie

Barros RP, Gustafsson JÅ: Estrogen receptors and the metabolic network. Cell Metab 14:289, 2011.

Beltramo M, Dardente H, Cayla X, Caraty A: Cellular mechanisms and integrative timing of neuroendocrine control of GnRH secretion by kisspeptin. Mol Cell Endocrinol 382:387, 2014.

Blaustein JD: Progesterone and progestin receptors in the brain: the neglected ones. Endocrinology 149:2737, 2008.

Bulun SE: Uterine fibroids. N Engl J Med 369:1344, 2013.

Campbell RE, Herbison AE: Gonadal steroid neuromodulation of developing and mature hypothalamic neuronal networks. Curr Opin Neurobiol 29C:96, 2014.

Crandall CJ, Barrett-Connor E: Endogenous sex steroid levels and cardiovascular disease in relation to the menopause: a systematic review. Endocrinol Metab Clin North Am 42:227, 2013.

de la Iglesia HO, Schwartz WJ: Minireview: timely ovulation: circadian regulation of the female hypothalamo-pituitary-gonadal axis. Endocrinology 147:1148, 2006.

Dey P, Barros RP, Warner M, et al: Insight into the mechanisms of action of estrogen receptor β in the breast, prostate, colon, and CNS. J Mol Endocrinol 51:T61, 2013.

Federman DD: The biology of human sex differences. N Engl J Med 354:1507, 2006.

Gordon CM: Clinical practice. Functional hypothalamic amenorrhea. N Engl J Med 363:365, 2010.

Heldring N, Pike A, Andersson S, et al: Estrogen receptors: how do they signal and what are their targets. Physiol Rev 87:905, 2007.

Hodis HN, Mack WJ: Hormone replacement therapy and the association with coronary heart disease and overall mortality: clinical application of the timing hypothesis. J Steroid Biochem Mol Biol 142:68, 2014.

Kelly MJ, Zhang C, Qiu J, Rønnekleiv OK: Pacemaking kisspeptin neurons. Exp Physiol 98:1535, 2013.

Maranon R, Reckelhoff JF: Sex and gender differences in control of blood pressure. Clin Sci (Lond) 125:311, 2013.

Nilsson S, Makela S, Treuter E, et al: Mechanisms of estrogen action. Physiol Rev 81:1535, 2001.

Niswender GD, Juengel JL, Silva PJ, et al: Mechanisms controlling the function and life span of the corpus luteum. Physiol Rev 80:1, 2000.

Palmert MR, Dunkel L: Clinical practice. Delayed puberty. N Engl J Med 366:443, 2012.

Pavone ME, Bulun SE: Clinical review: the use of aromatase inhibitors for ovulation induction and superovulation. J Clin Endocrinol Metab 98:1838, 2013.

Pfaff D, Waters E, Khan Q, et al: Minireview: estrogen receptor-initiated mechanisms causal to mammalian reproductive behaviors. Endocrinology 152:1209, 2011.

Pinilla L, Aguilar E, Dieguez C, et al: Kisspeptins and reproduction: physiological roles and regulatory mechanisms. Physiol Rev 92: 1235, 2012.

Santen RJ, Kagan R, Altomare CJ, et al: Current and evolving approaches to individualizing estrogen receptor-based therapy for menopausal women. J Clin Endocrinol Metab 99:733, 2014.

Vasudevan N, Ogawa S, Pfaff D: Estrogen and thyroid hormone receptor interactions: physiological flexibility by molecular specificity. Physiol Rev 82:923, 2002.



Sarcina și lactația

În Capitolele 81 și 82 au fost descrise funcțiile sexuale la bărbat și femeie până la momentul fecundării ovulului. Fecundarea ovulului reprezintă momentul inițierii unei noi secvențe de evenimente numită *gestație* sau *sarcină*, iar dacă totul se desfășoară normal, ovulul fecundat se va dezvolta până la stadiul de făt la termen. Scopul acestui capitol este acela de a discuta stadiile precoce ale dezvoltării ovulului după ce fecundare și fiziologia sarcinii. În Capitolul 84 vor fi prezentate unele aspecte speciale ale fiziologiei fătului și copilului mic.

MATURAREA ȘI FECUNDAREA OVULULUI

Atât timp cât se află încă în ovar, ovulul se află în stadiul de *ovocit primar*. Cu puțin timp înainte de a fi eliberat din foliculul ovarian, nucleul său suferă prima diviziune meiotică și din nucleul ovocitului este expulzat *primul corp polar*. Ovocitul primar devine astfel *ovocit secundar*. În acest proces fiecare dintre cele 23 de perechi de cromozomi își pierde unul din parteneri care va fi încorporat în *corpul polar* expulzat. În urma acestui fenomen în ovocitul secundar rămân 23 de *cromozomi nepereche*. În acest stadiu de ovocit secundar se află ovulul în momentul în care este eliberat prin ovulație în cavitatea abdominală. Aproape imediat după aceea ovulul pătrunde în una din trompele uterine, fiind captat de terminația cu fimbrii a acesteia.

Pătrunderea ovulului în trompa uterină (trompa lui Fallopio). În momentul în care are loc ovulația, ovulul împreună cu câteva sute de de celule granuloase care formează *corona radiata* este eliminat direct în cavitatea peritoneală după care trebuie să pătrundă în una din trompele uterine (numite și trompele lui Fallopio) pentru a ajunge în cavitatea uterină. Terminațiile prevăzute cu fimbrii ale fiecărei trompe uterine înconjoară în mod fiziologic ovarele. Suprafața internă a fimbriilor este acoperită de epiteliu ciliat, iar *cilii* sunt activați de estrogenii secretați de ovare, hormoni care determină mișcarea acestora către deschiderea (*ostiumul*) trompei uterine implicate. Se poate observa chiar un flux lichidian lent care curge către ostiumul tubar. În acest fel, ovulul va pătrunde în una din trompele uterine.

Deși se credea că multe dintre ovule nu reușesc să intre în trompele uterine, studiile axate pe concepție sugerează că aproximativ 98% din ovule trec cu succes de această etapă. Au fost semnalate cazuri de femei la care se îndepărtase unul din ovare și trompa uterină controlaterală și care au conceput relativ ușor mai mulți copii, fapt ce demonstrează că ovulul poate pătrunde chiar și prin trompa uterină controlaterală.

Fecundarea ovulului. După ejacularea spermei în vagin în timpul actului sexual, câțiva spermatozoizi sunt transportați într-un interval de 5-10 minute în direcție ascendentă din vagin, prin uter și trompele uterine, la nivelul *ampulelor* tubare, aproape de terminația ovariană a trompelor. Transportul spermatozoizilor este facilitat de contracțiile uterului și ale trompelor uterine, contracții stimulate de prostaglandinele din lichidul seminal și de oxitocina eliberată din glanda hipofiză posterioară a femeii în timpul orgasmului. Din cei aproape o jumătate de miliard de spermatozoizi depozitați în vagin, doar câteva mii reușesc să ajungă la cele două ampule tubare.

Fecundarea ovulului are loc în mod normal în ampula uneia din trompele uterine, la scurt timp după ce atât spermatozoidul cât și ovulul ajung în ampulă. Totuși, înainte ca spermatozoidul să pătrundă în ovul, acesta va trebui să penetreze întâi multiplele straturi de celule granuloase prezente la suprafața ovulului (care formează *corona radiata*) și apoi să se atașeze și să penetreze *zona pellucida* care înconjoară ovulul. Mecanismele prin care spermatozoidul reușește să parcurgă aceste etape sunt prezentate în Capitolul 81.

Odată ce un spermatozoid a pătruns în ovul (care se află încă în stadiul de ovocit secundar), ovocitul se divide din nou și formează *ovulul matur* plus un *al doilea corp polar* care este expulzat. Ovulul matur (care se numește acum *pronucleu feminin*) conține în nucleu tot 23 de cromozomi. Unul dintre aceștia este cromozomul specific femeii cunoscut sub denumirea de *cromozom X*.

Între timp, spermatozoidul care a reușit fecundarea suferă și el modificări. La pătrunderea în ovul, capul spermatozoidului se mărește în dimensiuni și formează *pronucleul masculin*, prezentat în **Figura 83-1D**. Ulterior, cei 23 de cromozomi nepereche ai pronucleului masculin și cei 23 de cromozomi nepereche ai pronucleului feminin se vor alinia restabilind setul complementar complet de 46 de cromozomi (23 de perechi) în *ovulul fecundat* numit și *zigot* (**Figura 83-1E**).

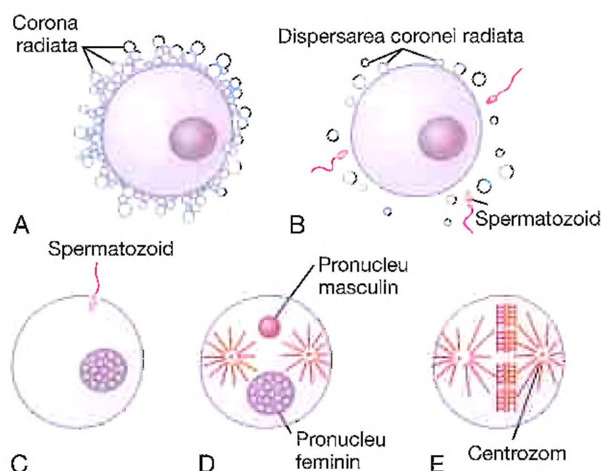


Figura 83-1. Fecundarea ovulului. **A,** Ovulul matur înconjurat de corona radiata. **B,** Dispersarea coronei radiata. **C,** Pătrunderea spermatozoidului. **D,** Formarea pronucleilor masculin și feminin. **E,** Restabilirea setului complet complementar de cromozomi și începerea diviziunii ovulului. *(Modificat după Arey LB: Developmental Anatomy: A Textbook and Laboratory Manual of Embriology, 7th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1974.)*

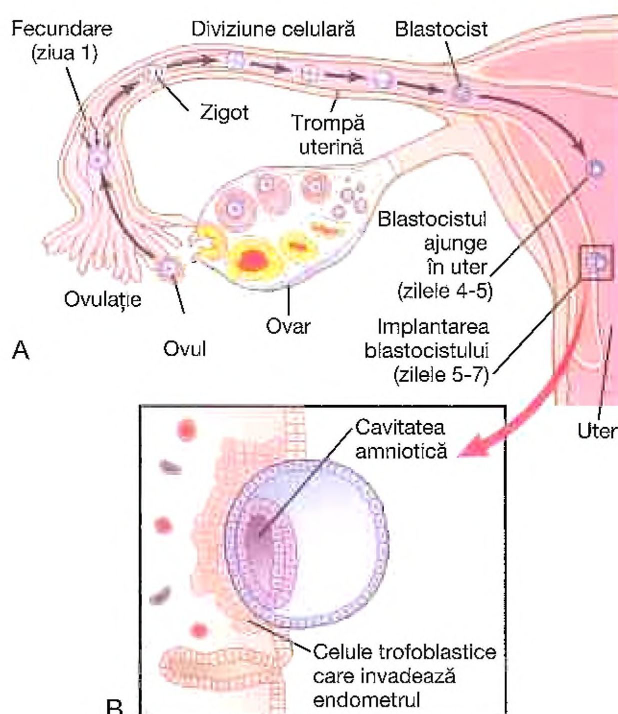


Figura 83-2. A, Ovulația, fecundarea ovulului în trompa uterină și implantarea blastocistului în uter. **B,** Rolul pe care îl exercită celulele trofoblastului în implantarea blastocistului în endometrul uterin.

MECANISMUL CARE DETERMINĂ SEXUL FĂTULUI DUPĂ CONCEPȚIE

După formarea spermatozoizilor maturi, jumătate dintre aceștia vor avea în genom un cromozom X (cromozomul feminin) iar cealaltă jumătate un cromozom Y (cromozomul masculin). Astfel, dacă se combină un cromozom X provenit de la spermatozoid cu același cromozom provenit de la ovul rezultă combinația XX și se va naște un copil de sex feminin, așa cum s-a explicat în Capitolul 81. În schimb, dacă se împerechează un cromozom Y provenit de la spermatozoid cu un cromozom X de la ovul rezultă asocierea XY, iar copilul născut va fi de sex masculin.

TRANSPORTUL OVULULUI FECUNDAT ÎN TROMPA UTERINĂ

După ce are loc fecundația, sunt necesare în mod normal încă 3-5 zile pentru transportul ovulului fecundat prin restul trompei uterine în cavitatea uterină (**Figura 83-2**). Acest transport este realizat mai ales de fluxul lichidian tubar discret rezultat din secrețiile epiteliale la care se adaugă acțiunea epiteliului ciliat care căptușește trompa uterină; cilii au întotdeauna o mișcare îndreptată spre uter. La pasajul ovulului contribuie și contracțiile de mică amplitudine ale trompei uterine.

Trompele uterine au o suprafață internă rugoasă, denivelată, care împiedică pasajul ovulului în ciuda fluxului de lichid. De asemenea, *istmul* trompei uterine (ultimii doi centrimetri înainte de pătrunderea trompei în uter) continuă să prezinte contracții spastice în primele 3 zile după ovulație. După acest interval, creșterea rapidă a cantității de progesteron secretat de corpul galben ovarian va determina inițial creșterea numărului de receptori pentru progesteron la nivelul celulelor musculare netede ale trompelor uterine; apoi progesteronul activează acești receptori, exercitând un efect de relaxare tubară care permite intrarea ovulului în cavitatea uterină.

Această întârziere în transportul ovulului fecundat prin trompa uterină permite desfășurarea mai multor etape de diviziune celulară înainte ca ovulul - care acum se numește *blastocist* și conține aproximativ 100 de celule - să pătrundă în cavitatea uterină. În această perioadă, celulele secretorii ale trompei uterine produc mari cantități de substanțe care sunt utilizate pentru nutriția blastocistului aflat în dezvoltare.

IMPLANTAREA BLASTOCISTULUI ÎN CAVITATEA UTERINĂ

După ce ajunge în uter, blastocistul rămâne de obicei liber în cavitatea uterină încă 1-3 zile înainte de a se implanta în endometru; astfel, implantarea are loc în general între a cincea și a șaptea zi după ovulație. Înainte de implantare, blastocistul își obține substanțele nutritive din produșii secretați de endometru, numiți „lapte uterin".

Implantarea este rezultatul acțiunii *celulelor trofoblastice* care se dezvoltă la suprafața blastocistului. Aceste celule secretă enzime proteolitice care digeră și lichefiază celulele adiacente ale endometrului uterin. O parte din lichidul și substanțele nutritive eliberate sunt transportate activ de aceleași celule trofoblastice în interiorul blastocistului, contribuind la creșterea acestuia. **Figura 83-3** prezintă un blastocist uman implantat recent, cu un mic embrion. După ce a avut loc implantarea, celulele trofoblastice și alte celule

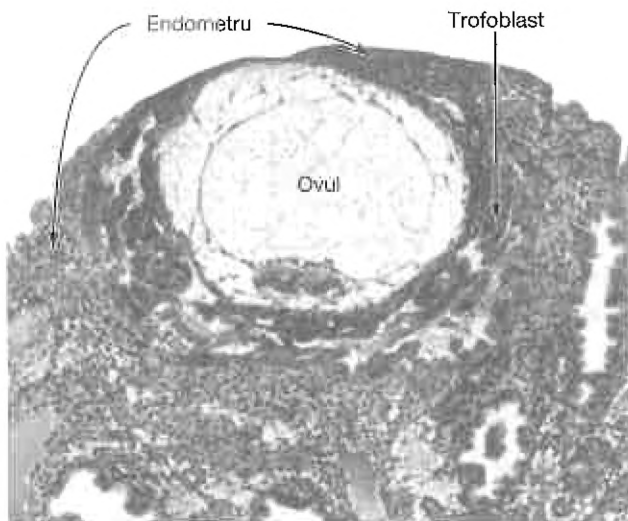


Figura 83-3. Implantarea embrionului uman în stadiu incipient; se observă digestia trofoblastului și invazia endometrului. *(Prin amabilitatea Dr. Arthur Hertig.)*

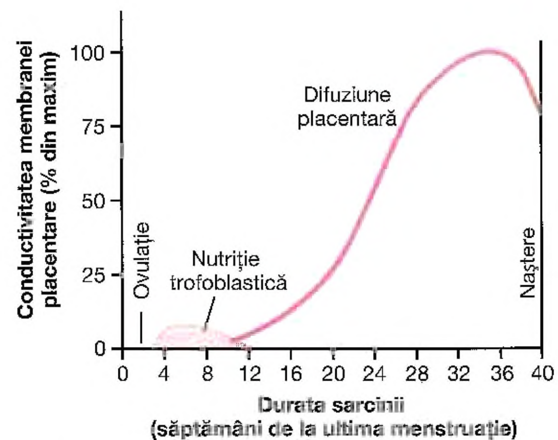


Figura 83-4. Nutriția fătului. În perioada inițială, cea mai mare parte din substanțele nutritive provine din digestia trofoblastică și absorbția acestor substanțe din decidua endometrială, în timp ce în stadiile ulterioare nutriția este în totalitate rezultatul difuziunii prin membrana placentară.

adiacente (aparținând blastocistului și endometrului uterin) proliferează rapid formând placenta și diferite membrane de sarcină.

NUTRIȚIA INIȚIALĂ A EMBRIONULUI

În Capitolul 82 s-a subliniat faptul că progesteronul secretat de corpul galben ovarian în a doua jumătate a fiecărui ciclu sexual lunar acționează asupra endometrului uterin, determinând transformarea celulelor endometriale stromale în celule mari care conțin cantități crescute de glicogen, proteine, lipide și chiar unele minerale necesare dezvoltării *produsului de concepție* (embrionul și părțile sale adiacente sau membranele asociate). După implantarea produsului de concepție în endometru, secreția continuă de progesteron conduce la creșterea și mai accentuată a celulelor endometriale și la depozitarea unei cantități și mai mari de substanțe nutritive. Aceste celule se numesc *celule deciduale*, iar masa totală de celule deciduale se numește *decidua*.

Pe măsură ce celulele trofoblastice invadează decidua pe care o digeră, substanțele nutritive depozitate în deciduă sunt utilizate de embrion pentru creștere și dezvoltare. În prima săptămână după implantare, aceasta este singura modalitate prin care embrionul poate obține substanțe nutritive; embrionul va continua să utilizeze această sursă de nutriție (cel puțin parțial) până la 8 săptămâni, cu toate că placenta va începe să asigure hrănirea embrionului începând cu a 16-a zi de la fecundare (aproximativ după o săptămână de la implantare). În **Figura 83-4** este ilustrată această perioadă de nutriție trofoblastică, înlocuită treptat de nutriția placentară.

ANATOMIA ȘI ROLUL PLACENTEI

Din momentul în care cordoanele trofoblastice ale blastocistului se atașează de uter, în interiorul acestor cordoane se dezvoltă capilare sangvine provenite din sistemul vascular al embrionului nou format. La aproximativ 21 de zile de la fecundație, cordul embrionului uman începe să pompeze sânge. În același timp, în jurul porțiunii externe a cordoanelor trofoblastice se dezvoltă *sinusuri sangvine* alimentate cu sânge matern. Celulele trofoblastice trimit la exterior tot mai multe proiecții care devin *vilozități placentare* și în care se dezvoltă capilarele fetale. Astfel, vilozitățile care transportă sângele fetal sunt înconjurate de sinusuri care conțin sânge matern.

Structura finală a placentei este ilustrată în **Figura 83-5**. De notat că sângele fetal circulă prin cele *două artere ombilicale*, apoi prin capilarele vilozităților, și în final înapoi printr-o *venă ombilicală* unică ajunge la nivelul fătului. În același timp, sângele matern circulă din *arterele uterine* în *sinusurile materne* voluminoase care înconjoară vilozitățile și apoi revine în *venele uterine* materne. Partea inferioară a **Figurii 83-5** arată relația dintre sângele fetal conținut în fiecare vilozitate placentară fetală și sângele matern care înconjoară vilozitățile la exterior, în placenta complet dezvoltată.

Suprafața totală a acestor vilozități din placenta matură este de numai câțiva metri pătrați – mult mai mică decât suprafața membranei alveolare din plămâni. Totuși, substanțele nutritive și alte substanțe necesare fătului trec prin membrana placentară, în special prin difuziune, într-o manieră asemănătoare cu difuziunea care are loc prin membrana alveolară pulmonară și prin membranele capilare din alte regiuni ale organismului.

PERMEABILITATEA PLACENTARĂ ȘI CONDUCTANȚA PRIN DIFUZIUNE MEMBRANARĂ

Principalul rol al placentei este acela de a asigura difuziunea substanțelor nutritive și a oxigenului din sângele matern în cel fetal, precum și difuziunea în sens invers (de la făt la mamă) a produșilor de excreție ai fătului.

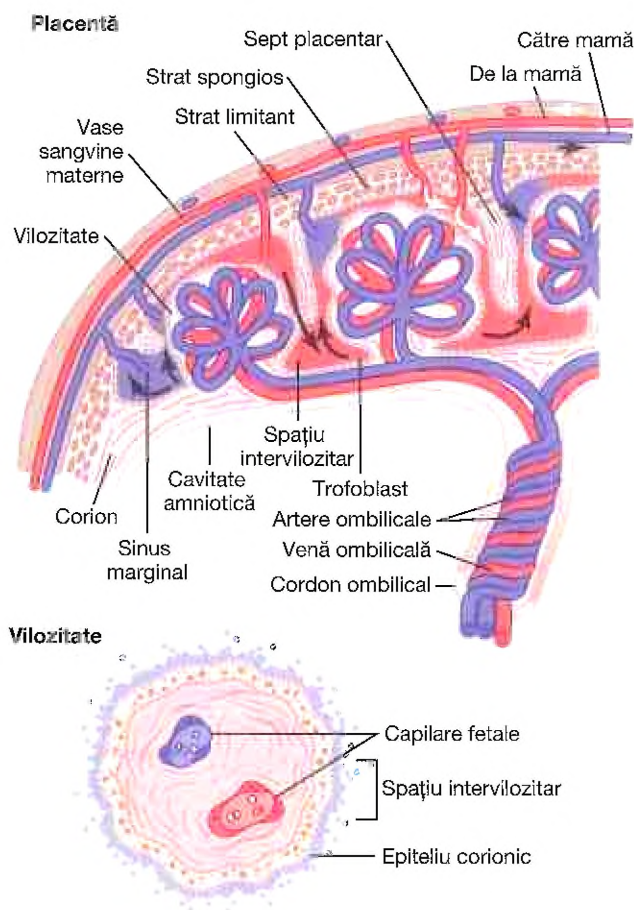


Figura 83-5. *Sus*, structura placentei mature. *Jos*, relația dintre sângele fetal din capilarele vilozităților și cel matern din spațiile intervilozitare.

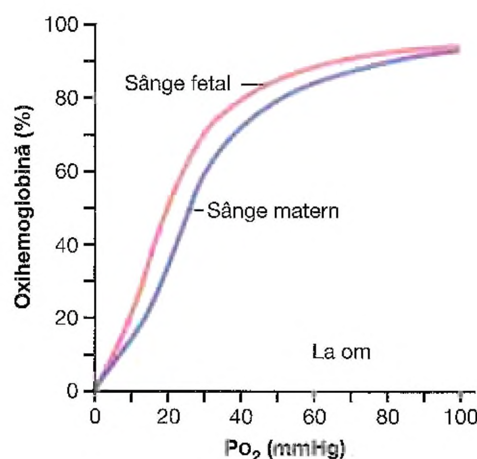


Figura 83-6. Curba de disociere a oxihemoglobinei pentru sângele matern și cel fetal, în care se arată că sângele fătului poate transporta, la o PO_2 sangvin dată, o cantitate mai mare de oxigen decât sângele matern. *(Date provenite din Metcalfe J, Moll W, Bartels H: Gas exchange across the placenta. Fed Proc 23:775, 1964.)*

În primele luni de sarcină, grosimea membranei placentare este încă mare, fiind incomplet dezvoltată. Din acest motiv permeabilitatea ei este scăzută. Mai mult, suprafața totală a placentei disponibilă pentru schimburi este redusă, deoarece este insuficient dezvoltată. Prin urmare, capacitatea totală de difuziune este minimă la început. Însă, către sfârșitul sarcinii permeabilitatea crește datorită subțierii straturilor membranare prin care are loc difuziunea și a creșterii suprafeței acestora, ceea ce duce la amplificarea substanțială a difuziunii placentare, așa cum se vede în **Figura 83-4**.

Rareori se produc "breșe" în membrana placentară care permit celulelor sangvine fetale să treacă în sângele matern și, mai rar, are loc trecerea în sens opus. Din fericire, hemoragiile fetale severe cu pasajul sângelui în circulația maternă datorate ruperii membranei placentare sunt foarte rare.

Difuziunea oxigenului prin membrana placentară. Pentru difuziunea oxigenului prin membrana placentară se aplică aproape aceleași principii de la difuziunea oxigenului prin membrana alveolară pulmonară (discutată în detaliu în Capitolul 40). Oxigenul dizolvat în sângele din sinusurile materne mari trece în sângele fetal prin *difuziune simplă* ca urmare a gradientului de presiune a oxigenului dintre sângele mamei și cel al fătului. Aproape de sfârșitul sarcinii, presiunea parțială medie a oxigenului (PO_2) din sângele matern aflat în sinusurile placentare este de aproximativ 50 mmHg, iar presiunea medie a O_2 din sângele fetal, după ce se oxigenează în placentă, este de aproximativ 30 mmHg. În consecință, gradientul mediu al presiunii de difuziune a oxigenului prin membrana placentară este de aproximativ 20 mmHg.

Ne putem întreba cum este posibil ca fătul să primească suficient oxigen atât timp cât PO_2 din sângele fetal, după ce acesta părăsește placenta, este de numai 30 mmHg. Sunt trei motive pentru care chiar și la această valoare scăzută a PO_2 sângele fetal are capacitatea de a transporta către țesuturi aproape aceeași cantitate de oxigen ca și sângele matern.

În primul rând, hemoglobina din sângele fătului este mai ales *hemoglobină fetală*, un tip de hemoglobină sintetizată în organismul acestuia înainte de naștere. În **Figura 83-6** se arată comparativ curba de disociere a oxigenului pentru hemoglobina maternă și pentru cea fetală, din care se observă deplasarea la stânga a curbei pentru hemoglobina fetală față de cea maternă. Aceasta înseamnă că la nivelul scăzut al PO_2 din sângele fetal, hemoglobina fetală poate transporta cu 20-50% mai mult oxigen decât hemoglobina maternă.

În al doilea rând, *concentrația hemoglobinei în sângele fătului este cu aproximativ 50% mai mare decât cea din sângele matern*, acesta fiind un factor și mai important pentru creșterea cantității de oxigen transportată către țesuturile fetale.

În al treilea rând, *efectul Bohr*, care a fost explicat în Capitolul 41 în legătură cu schimbul de dioxid de carbon și de oxigen la nivel pulmonar, asigură un alt mecanism prin care crește cantitatea de oxigen transportat de sângele fătului. Cu alte cuvinte, hemoglobina poate transporta mai mult oxigen la valori mici ale PCO_2 decât la valori mari ale PCO_2.

Sângele fetal care intră în placentă transportă o cantitate mare de dioxid de carbon, dar o mare parte din acest gaz difuzează din sângele fetal în cel matern. Pierderea dioxidului de carbon face ca sângele fetal să devină mai alcalin, iar creșterea cantității de CO_2 din sângele matern îl face mai acid.

Aceste modificări conduc la creșterea capacității sângelui fetal și la scăderea capacității celui matern de a se combina cu oxigenul, ceea ce determină pierderea unei cantități și mai mari de oxigen din sângele mamei în favoarea creșterii oxigenului preluat de sângele fetal. Astfel, efectul Bohr acționează într-o direcție în sângele matern și în direcție opusă în sângele fetal. Se dublează practic importanța efectului Bohr, comparativ cu cea deținută în schimburile de oxigen din plămâni; din acest motiv este numit *efect Bohr dublu*.

Din cele trei motive descrise mai sus, fătul poate primi prin membrana placentară o cantitate de oxigen mai mult decât suficientă, în ciuda faptului că PO_2 în sângele fetal care părăsește placenta este de numai 30 mmHg.

Capacitatea totală de difuziune transplacentară a oxigenului în cazul nou-născutului la termen este de aproximativ 1,2 ml de oxigen pe minut și pe milimetru coloană de mercur diferență transmembranară de presiune a oxigenului, valoare comparabilă cu cea de la nivel pulmonar.

Difuziunea dioxidului de carbon prin membrana placentară. Dioxidul de carbon se formează continuu în țesuturile fătului la fel ca în organismul mamei, iar singura modalitate de a-l excreta este prin placentă în sângele matern. Presiunea parțială a dioxidului de carbon (PCO_2) din sângele fetal este cu 2-3 mmHg mai mare decât cea din sângele matern. Acest gradient mic de presiune a dioxidului de carbon între cele două fețe ale membranei placentare este mai mult decât suficient pentru a permite difuziunea adecvată a acestui gaz, deoarece solubilitatea foarte mare a dioxidului de carbon în membrana placentară îi permite să o traverseze de aproximativ 20 de ori mai rapid decât oxigenul.

Difuziunea substanțelor nutritive prin membrana placentară. Celelalte substraturi metabolice necesare fătului difuzează în sângele acestuia la fel ca oxigenul. De exemplu, în stadiile finale ale sarcinii fătul utilizează deseori aceeași cantitate de glucoză pe care o folosește organismul matern. Pentru a asigura aceste nevoi de glucoză, celulele trofoblastice care tapetează vilozitățile placentare permit *difuziunea facilitată* a glucozei prin membrana placentară – mai precis, glucoza este transportată de către molecule de transport în celulele trofoblastice membranare. Chiar și așa, nivelul de glucoză din sângele fetal este cu 20-30% mai mic decât cel din sângele matern.

Datorită solubilității crescute a acizilor grași în membranele celulare, aceștia difuzează ca și alte substanțe din sângele matern în cel fetal dar mai lent decât glucoza, și astfel glucoza poate fi utilizată mult mai ușor de către făt pentru a nevoile nutritive. De asemenea, alte substanțe precum corpii cetonici și ionii de potasiu, sodiu și clor difuzează destul de ușor din sângele matern în cel fetal.

Excreția produșilor de metabolism prin membrana placentară. În același mod în care dioxidul de carbon trece din sângele fetal în cel matern, și alți produși de excreție formați în organismul fătului traversează membrana placentară prin difuziune, și ajung în circulația maternă și excretați ulterior împreună cu produșii de metabolism ai mamei. Acești produși sunt reprezentați în special de *azotul neproteic* din *uree, acid uric* și *creatinină*. Nivelul de uree din sângele fetal este doar puțin mai mare decât cel din sângele matern deoarece ureea difuzează foarte ușor prin membrana placentară. În schimb creatinina, care nu difuzează la fel de ușor, are o concentrație mult mai mare în sângele fetal decât în cel matern. Ca urmare, excreția produșilor de metabolism fetal depinde aproape în totalitate de gradienții de difuziune prin membrana placentară, deoarece concentrațiile produșilor de excreție din sângele fetal sunt superioare celor din sângele matern.

FACTORII HORMONALI ÎN SARCINĂ

În timpul sarcinii placenta produce mari cantități de *gonadotropină corionică umană, estrogeni, progesteron* și *somatomamotropină corionică umană*, primii trei hormoni și probabil și al patrulea, fiind esențiali pentru menținerea unei sarcini normale.

GONADOTROPINA CORIONICĂ UMANĂ DETERMINĂ PERSISTENȚA CORPULUI GALBEN ȘI ÎMPIEDICĂ MENSTRUAȚIA

În afara sarcinii, menstruația se produce în mod normal la aproximativ 14 zile de la ovulație, moment în care cea mai mare parte a endometrului se desprinde de peretele uterin și este eliminat la exterior. Dacă acest proces are loc după implantarea ovulului, sarcina este întreruptă. Menstruația nu apare în timpul sarcinii datorită secreției de gonadotropină corionică umană de către țesuturile embrionare nou formate.

Concomitent cu dezvoltarea celulelor trofoblastice provenite în stadiile inițiale de dezvoltare a ovulului fecundat, celulele sincițiotrofoblastului secretă *gonadotropina corionică umană* care ajunge în circulația maternă, așa cum se vede în **Figura 83-7**. Secreția acestui hormon poate fi măsurată pentru prima dată în sânge la 8-9 zile de la ovulație, la scurt timp după implantarea blastocistului în endometru. După aceea rata de secreție crește rapid și atinge un maxim la aproximativ 10-12 săptămâni de sarcină și scade apoi la o valoare mai redusă după16-20 săptămâni, rămânând la acest nivel tot restul sarcinii.

Rolul gonadotropinei corionice umane. Acest hormon este o glicoproteină cu greutatea moleculară de aproximativ 39.000 de daltoni, ce are o structură moleculară și o funcție foarte asemănătoare cu hormonul luteinizant secretat de glanda hipofiză. De departe, cea mai importantă funcție a

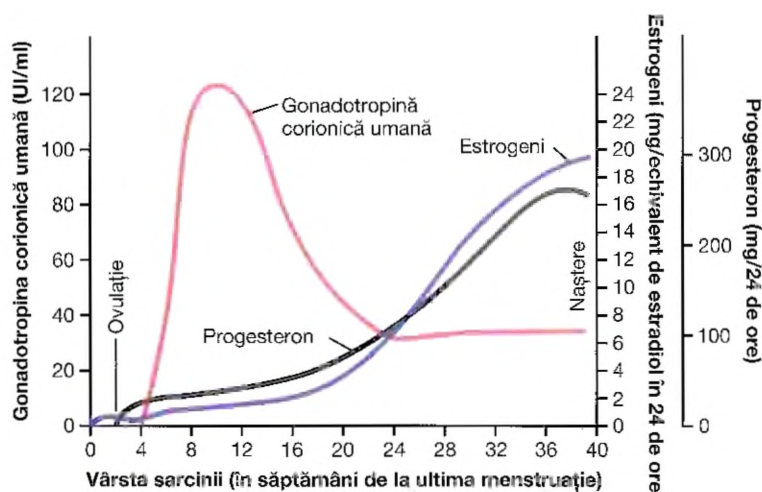


Figura 83-7. Rata de secreție a estrogenilor și progesteronului, precum și concentrația gonadotropinei corionice umane în diferite stadii ale sarcinii.

gonadotropinei corionice umane este aceea de a împiedica involuția corpului galben care are loc la sfârșitul ciclului sexual lunar feminin. Într-adevăr acest hormon stimulează secreția unor cantități tot mai mari de hormoni sexuali – progesteron și estrogeni - de către corpul galben în următoarele luni. Acești hormoni sexuali împiedică producerea menstruației și determină continuarea creșterii endometrului și stocarea la nivelul lui a unor cantități crescute de substanțe nutritive, în loc să fie eliminate prin menstruație. Ca rezultat, *celulele de tip decidual* care se dezvoltă în endometru în timpul ciclului sexual feminin normal devin *celule deciduale adevărate* – mult mărite în volum și bogate în substanțe nutritive – aproximativ în perioada implantării blastocistului.

Sub influența gonadotropinei corionice umane, corpul galben din ovarul matern își dublează dimensiunile în prima lună de sarcină. Secreția sa continuă de estrogeni și progesteron menține natura deciduală a endometrului uterin, necesar pentru dezvoltarea inițială a fătului.

Înlăturarea corpului galben înaintea săptămânii a șaptea de sarcină induce aproape întotdeauna avort spontan, uneori chiar în săptămâna a 12-a de sarcină. După acest interval, placenta secretă cantități suficiente de progesteron și estrogeni pentru a menține sarcina pe toată perioada gestațională. Corpul galben involuează lent între săptămânile 13 și 17 de sarcină.

Gonadotropina corionică umană stimulează producerea testosteronului de către testiculele fătului de sex masculin. Gonadotropina corionică umană exercită și un efect de stimulare a *celulelor interstițiale* din testiculele fătului de sex masculin, ceea ce determină producerea de testosteron înainte de naștere. Această secreție redusă de testosteron în perioada sarcinii determină dezvoltarea organelor genitale masculine în locul celor feminine. Aproape de sfârșitul sarcinii, testosteronul secretat de testiculele fetale produce de asemenea coborârea acestora în scrot.

SECREȚIA ESTROGENILOR DE CĂTRE PLACENTĂ

Placenta, ca și corpul galben, secretă atât estrogeni cât și progesteron. Studiile histochimice și fiziologice arată că acești doi hormoni, asemeni majorității hormonilor secretați de placentă, sunt produși de celulele *sincițiotrofoblastice* ale placentei.

În **Figura 83-7** se arată că până la sfârșitul sarcinii producția zilnică de estrogeni placentari crește de aproximativ 30 de ori față de nivelul matern normal din afara sarcinii. Cu toate acestea, secreția placentară de estrogeni este destul de diferită față de secreția ovariană de estrogeni. Cel mai important lucru este faptul că estrogenii secretați de placentă nu sunt sintetizați de novo din substratul de bază prezent în placentă, ci se formează aproape în totalitate din compușii steroidieni androgeni *dehidroepiandrosteron* și *16-hidroxi-dehidroepiandrosteron*, care se formează atât în glandele suprarenale ale mamei cât și în cele ale fătului. Acești androgeni slabi sunt transportați pe cale sangvină la placentă și transformați de celulele trofoblastice în estradiol, estronă și estriol. (Zona corticală a glandelor suprarenale fetale este foarte dezvoltată și în procent de aproximativ 80% este reprezentată de așa-numita *zonă fetală*, a cărei funcție principală pare a fi secreția de dehidroepiandrosteron în timpul sarcinii.)

Rolul estrogenului în timpul sarcinii. În Capitolul 82 s-a subliniat că estrogenii au mai ales efecte proliferative asupra majorității organelor de reproducere și a celor anexe ale mamei. Pe parcursul sarcinii, nivelul mare de estrogeni determină (1) mărirea uterului matern, (2) mărirea sânilor și dezvoltarea structurii ductale a glandei mamare a mamei și (3) mărirea organelor genitale externe ale mamei.

De asemenea, estrogenii relaxează ligamentele pelviene ale mamei, astfel încât articulațiile sacroiliace devin relativ flexibile iar simfiza pubiană elastică. Aceste modificări permit trecerea mai ușoară a fătului prin canalul de naștere.

Există suficiente motive să credem că acești hormoni influențează multe aspecte ale dezvoltării fetale în timpul sarcinii, de exemplu modificând rata diviziunii celulare în stadiile inițiale ale dezvoltării embrionare.

SECREȚIA DE PROGESTERON DE CĂTRE PLACENTĂ

Progesteronul este de asemenea esențial pentru o sarcină normală; de altfel, este la fel de important ca estrogenii. În afara secreției moderate de progesteron a corpului galben la începutul sarcinii, acest hormon este produs ulterior în cantități foarte mari de placentă, așa cum se poate vedea în **Figura 83-7**.

Efectele esențiale ale progesteronului pentru dezvoltarea normală a sarcinii sunt următoarele:

1. Progesteronul determină dezvoltarea celulelor deciduale ale endometrului uterin. Aceste celule joacă un rol important în nutriția inițială a fătului.
2. Progesteronul inhibă contractilitatea uterului în timpul sarcinii, prevenind astfel contracțiile care ar putea provoca un avort spontan.
3. Progesteronul contribuie la dezvoltarea produsului de concepție chiar înainte de implantare, prin creșterea specifică a secrețiilor trompelor uterine și ale uterului matern care asigură substanțele nutritive necesare pentru *morula* (masă sferică alcătuită din 16-32 de blastomeri, formată înainte de blastulă) și *blastocistul* aflate în dezvoltare. Există și destule motive să credem că progesteronul influențează diviziunea celulară în stadiile inițiale ale dezvoltării embrionului.
4. Progesteronul secretat în timpul sarcinii facilitează acțiunile estrogenilor de pregătire a glandei mamare pentru lactație, aspect discutat ulterior în acest capitol.

SOMATOMAMOTROPINA CORIONICĂ UMANĂ

Somatomamotropina corionică umană este un hormon cu structură proteică având masa moleculară de aproximativ 22.000 de daltoni, care începe să fie secretat de placentă din a cincea săptămână de sarcină. Secreția acestui hormon crește progresiv pe toată durata sarcinii direct proporțional cu greutatea placentei. Deși funcțiile sale sunt deocamdată puțin cunoscute, se știe că este secretat în cantități de câteva ori mai mari decât toți ceilalți hormoni de sarcină la un loc. Se presupune că ar avea câteva efecte importante.

În primul rând, administrarea somatomamotropinei corionice umane la câteva tipuri de animale a condus la dezvoltarea cel puțin parțială a glandei mamare și în unele cazuri a produs lactație. Deoarece aceasta a fost prima funcție descoperită a acestui hormon, inițial a fost denumit *lactogen placentar uman* și s-a crezut că are același rol cu prolactina. Însă încercarea de a-l utiliza pentru a stimula lactația la om a fost lipsită de succes.

În al doilea rând, acest hormon are proprietăți similare, dar mai slabe, cu cele ale hormonului de creștere, determinând formarea proteinelor tisulare prin același mecanism ca și cel din urmă. De asemenea are o structură chimică similară cu cea a hormonului de creștere, dar pentru a induce creșterea sunt necesare concentrații de 100 de ori mai mari de somatomamotropină corionică umană decât ale hormonului de creștere.

În al treilea rând, somatomamotropina corionică umană determină scăderea sensibilității la insulină și a utilizării de glucoză de către mamă, astfel încât o cantitate mai mare de glucoză să fie disponibilă pentru nevoile fătului. Deoarece glucoza este substratul principal utilizat de făt pentru nevoile energetice necesare creșterii, importanța acestui efect al hormonului este evidentă. Mai mult, hormonul stimulează eliberarea acizilor grași liberi din depozitele adipoase materne, asigurând o sursă alternativă de energie pentru metabolismul matern în timpul sarcinii. Din cele de mai sus se constată că somatomamotropina corionică umană este un hormon cu rol metabolic general, având implicații nutriționale atât pentru mamă cât și pentru făt.

Alți factori hormonali care acționează în sarcină

Aproape toate glandele endocrine, pe lângă cele sexuale materne, prezintă reacții importante în sarcină. Cauza principală a acestor modificări este creșterea ratei metabolismului matern, dar într-o oarecare măsură și efectul hormonilor placentari asupra hipofizei și a altor glande. Cele mai importante astfel de efecte sunt menționate mai jos.

Secreția glandei hipofize. Volumul hipofizei materne crește în timpul sarcinii cu cel puțin 50% iar producția de *corticotropină*, *tirotropină* și *prolactină* se mărește corespunzător. Dimpotrivă, secreția hipofizară de hormon foliculostimulant și luteinizant este aproape în totalitate suprimată ca rezultat al efectelor inhibitorii ale estrogenilor și progesteronului placentar.

Creșterea secreției de corticosteroizi. Rata secreției corticosuprarenale de *glucocorticoizi* crește moderat în timpul sarcinii. Este posibil ca acești hormoni să ajute la mobilizarea aminoacizilor din țesuturile materne, astfel încât aceștia să poată fi folosiți pentru sinteza țesuturilor fetale.

Femeia însărcinată prezintă de obicei o dublare a secreției de *aldosteron* care atinge un maxim la sfârșitul sarcinii. Această creștere, alături de acțiunea estrogenilor, determină tendința (inclusiv la femeia însărcinată sănătoasă) de reabsorbție excesivă a sodiului la nivelul tubilor renali, cu retenție consecutivă de lichide, ceea ce conduce uneori la *hipertensiunea arterială indusă de sarcină*.

Creșterea secreției glandei tiroide. Glanda tiroidă maternă crește de obicei în dimensiuni în timpul sarcinii cu până la 50%, iar sinteza de tiroxină se amplifică direct proporțional. Creșterea producției de tiroxină se datorează cel puțin parțial efectului tirotrop al *gonadotropinei corionice umane* secretată de placentă și cantităților reduse de hormon stimulator al tiroidei și de *tirotropină corionică umană* secretate de asemenea de placentă.

Creșterea secreției glandelor paratiroide. Dimensiunile glandelor paratiroide materne cresc de obicei în timpul sarcinii; acest lucru se întâmplă în special dacă dieta mamei este deficitară în calciu. Creșterea glandelor paratiroide determină absorbția calciului din oasele mamei, menținând astfel concentrația normală a ionilor de calciu în lichidul extracelular matern, deși fătul preia permanent calciul necesar pentru osificarea oaselor sale. Secreția de hormon paratiroidian este și mai intensă după naștere, în perioada de alăptare, deoarece sugarul în creștere are nevoie de mai mult calciu decât fătul.

Secreția ovariană și placentară de "relaxină". Alături de estrogeni și progesteron, corpul galben ovarian și țesutul placentar secretă un alt hormon numit *relaxină*. Secreția sa este crescută de efectul stimulator al gonadotropinei corionice umane, simultan cu secreția unor cantități mari de estrogeni și progesteron de către corpul galben și placentă.

Relaxina este un polipeptid alcătuit din 48 de aminoacizi având greutatea moleculară de 9000 de daltoni. Dacă este injectat la femela de șobolan sau de porc de Guinea gestantă, acest hormon determină relaxarea ligamentelor simfizei pubiene. Acest efect este însă foarte slab sau absent la femeia însărcinată. Rolul relaxinei este jucat probabil de estrogeni, care determină și relaxarea ligamentelor pelviene. Se susține de asemenea faptul că relaxina determină scăderea tonusului colului uterin al femeii gravide în momentul nașterii. În plus, se crede că relaxina servește ca vasodilatator contribuind la creșterea fluxului sangvin în diferite țesuturi, inclusiv în rinichi, și la amplificarea întoarcerii venoase și a debitului cardiac la femeia gravidă.

Răspunsul organismului matern la sarcină

Cea mai evidentă modificare a organismului matern ca răspuns la sarcină și la nivelul ridicat de hormoni de sarcină constă în mărirea dimensiunii organelor sexuale. De exemplu, uterul crește în greutate de la aproximativ 50g la 1100g, iar sânii își dublează volumul. În același timp vaginul se mărește, iar introitusul vaginal se lărgește. Totodată, diverșii hormoni secretați pot influența aspectul femeii însărcinate, cu apariția ocazională de edeme, acnee, trăsături masculine sau acromegalice.

Creșterea în greutate la femeia gravidă

Creșterea medie în greutate în timpul sarcinii este cuprinsă între 11-15 kg, cea mai mare creștere înregistrându-se în ultimele două trimestre. Din această creștere totală în greutate, aproximativ 3,5 kg cântărește fătul, iar 1,8 kg lichidul amniotic, placenta și membranele fetale. Uterul are greutatea cu aproximativ 1,3 kg mai mare, iar sânii adaugă încă 0,9 kg, rămânând un supliment ponderal de 3,6-8 kg. Aproximativ 2,3 kg din acest supliment ponderal sunt reprezentate de lichidul reținut în exces în circulație și în spațiul extracelular, iar restul de 1,3-5,9 kg rămase reprezintă în general acumularea de țesut adipos. Lichidul în exces este excretat prin urină în primele zile după naștere – mai precis, după pierderea hormonilor secretați de placentă care favorizează retenția de lichide.

Pe parcursul sarcinii femeia prezintă de obicei o creștere a apetitului, parțial datorită preluării substanțelor alimentare de către făt din sângele matern și parțial datorită factorilor hormonali. Fără un control prenatal adecvat al dietei, greutatea mamei poate să crească cu până la 34 kg în loc de cele 11-15 kg cât este normal.

Metabolismul în timpul sarcinii

Ca o consecință a secreției crescute de hormoni în timpul sarcinii, printre care tiroxina, hormonii corticosuprarenalieni și cei sexuali, rata metabolismului bazal la femeia gravidă crește cu aproximativ 15% în a doua jumătate a sarcinii. Ca urmare, gravida are frecvent senzația de supraîncălzire. De asemenea, datorită greutății în plus pe care o poartă, activitatea musculară va necesita un consum mai mare de energie.

Alimentația în timpul sarcinii

De departe, cea mai mare creștere a fătului se înregistrează în ultimul trimestru de sarcină; greutatea sa aproape se dublează în ultimele două luni de sarcină. În mod obișnuit mama nu absoarbe suficiente proteine, calciu, fosfați și fier din dietă în ultimele luni de sarcină pentru a asigura aceste nevoi suplimentare ale fătului. Totuși, anticipând aceste nevoi fetale, organismul matern a depozitat anterior aceste substanțe – unele dintre ele în placentă, dar cele mai multe în țesuturile materne unde se depozitează uzual substanțele nutritive.

Dacă elementele nutritive corespunzătoare nu sunt prezente în dieta femeii însărcinate, pot surveni unele deficite materne, în special de calciu, fosfați, fier și vitamine. De exemplu, fătul are nevoie de aproximativ 375 mg de fier pentru formarea sângelui, iar mama are nevoie de încă 600 mg pentru a forma propriul surplus de sânge. Depozitele normale de fier non-hemoglobinic ale mamei în afara sarcinii sunt deseori de numai 100 mg și aproape niciodată nu depășesc 700 mg. Astfel, dacă aportul de fier alimentar este insuficient, femeia însărcinată dezvoltă de regulă *anemie hipocromă*. De asemenea este foarte important ca gravida să primească vitamina D întrucât, deși cantitatea totală de calciu utilizată de făt este mică, acest element este în mod normal slab absorbit din tubul digestiv al mamei fără vitamina D. Nu în ultimul rând, cu puțin timp înainte de naștere în dieta mamei se adaugă deseori vitamina K pentru ca fătul să aibă suficientă protrombină care previne hemoragia, în special cea cerebrală, cauzată de procesul nașterii.

Modificările sistemului circulator matern în timpul sarcinii

Fluxul sangvin prin placentă și debitul cardiac cresc în timpul sarcinii. În ultima lună de sarcină, prin circulația placentară maternă trec aproximativ 625 ml sânge/minut. Acest flux sangvin alături de creșterea generală a metabolismului matern determină, începând din a 27-a săptămână de sarcină, mărirea debitului cardiac cu 30-40% față de normal; după aceea, din motive necunoscute, debitul cardiac scade brusc în ultimele 8 săptămâni de sarcină la o valoare puțin peste normal, deși fluxul sangvin uterin este crescut, fapt care sugerează că probabil fluxul sangvin la nivelul altor țesuturi este mai redus.

Volumul sangvin matern crește în timpul sarcinii. Cu puțin timp înainte de naștere, volumul sangvin matern este cu aproximativ 30% mai mare decât în mod normal.

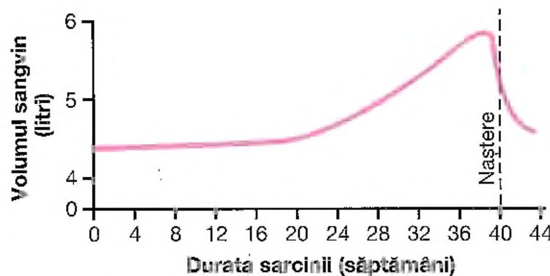


Figura 83-8. Efectul sarcinii asupra creșterii volumului sangvin matern.

Această creștere se produce mai ales în a doua jumătate a sarcinii, așa cum se vede în curba din **Figura 83-8**. Creșterea volumului este cel puțin parțial datorată secreției crescute de aldosteron și estrogeni în sarcină și amplificării retenției renale de lichide. În plus, măduva osoasă devine tot mai activă și produce cantități suplimentare de eritrocite în concordanță cu volumul de lichid în exces. Astfel, la momentul nașterii fătului, mama are un surplus de 1-2 litri de sânge în sistemul circulator. În mod normal, doar un sfert din această cantitate se pierde prin sângerarea din timpul nașterii, iar acest lucru reprezintă un factor de protecție semnificativ pentru mamă.

Respirația maternă se amplifică în timpul sarcinii. Datorită ratei crescute a metabolismului bazal al femeii gravide și a dimensiunilor corporale mai mari, cantitatea totală de oxigen utilizat de mamă cu puțin timp înainte de naștere este cu aproximativ 20% mai mare decât cea normală, formându-se o cantitate corespunzător mai mare de dioxid de carbon. Aceste efecte determină creșterea volumului ventilator pe minut, care va înregistra o amplificare și datorită nivelului ridicat de progesteron în timpul sarcinii care crește sensibilitatea centrului respirator la dioxidul de carbon. Rezultatul total va fi o creștere a volumului respirator pe minut cu aproximativ 50% și scăderea PCO_2 arterial cu câțiva milimetri coloană de mercur sub nivelul de la femeia neînsărcinată. În același timp, uterul de dimensiuni crescute comprimă conținutul abdominal, care la rândul său împinge în sus diafragmul, scăzând astfel amplitudinea totală a excursiilor diafragmatice. În consecință, frecvența respiratorie crește pentru a menține surplusul de ventilație.

Funcționarea rinichilor materni în timpul sarcinii

Rata formării de urină la femeia însărcinată este de obicei ușor crescută datorită aportului mai mare de lichide și a amplificării cantității de produși de excreție. La acestea se adaugă câteva modificări speciale ale funcției renale.

În primul rând, capacitatea de reabsorbție a sodiului, clorului și apei la nivelul tubilor renali crește cu aproximativ 50% ca o consecință a sintezei crescute de hormoni implicați în retenția de sare și apă, în special a hormonilor steroidieni, de către placentă și corticosuprarenală.

În al doilea rând, fluxul sangvin renal și rata filtrării glomerulare cresc cu până la 50% în timpul unei sarcini normale, ca rezultat al vasodilatației renale. Deși mecanismele care produc vasodilatația renală în sarcină nu sunt cunoscute încă, unele studii sugerează că nivelul crescut de oxid nitric sau al hormonului ovarian *relaxină* ar putea contribui la aceste schimbări. Cel mai probabil, creșterea ratei de filtrare glomerulară survine (cel puțin parțial) ca o compensare a creșterii reabsorbției tubulare de sare și apă. Astfel, femeia cu o sarcină *normală* acumulează de obicei doar 2,3 kg de volum suplimentar de apă și sare.

Lichidul amniotic și formarea acestuia

În mod normal, volumul *lichidului amniotic* (lichidul din uter în care se dezvoltă fătul) este cuprins între 500 ml și 1 litru, dar poate fi uneori de numai câțiva mililitri sau de câțiva litri. Studiile cu izotopi privind rata de formare a lichidului amniotic au arătat că apa conținută în lichidul amniotic este înlocuită în medie la fiecare 3 ore, iar electroliții sodiu și potasiu sunt înlocuiți la fiecare 15 ore. O mare parte din lichidul amniotic provine din excreția renală a fătului. De asemenea, absorbția se realizează parțial prin tubul digestiv și pe cale pulmonară fetală. Cu toate acestea, chiar după moartea fătului în uter se mai produce un turnover al lichidului amniotic, ceea ce sugerează că o parte din acest lichid se formează și se absoarbe direct prin membranele amniotice.

Preeclampsia și eclampsia

Aproximativ 5% dintre femeile gravide suferă de *hipertensiune indusă de sarcină*, care constă în creșterea rapidă a tensiunii arteriale până la valori care se încadrează în domeniul hipertensiunii pe parcursul ultimelor luni de sarcină și care se asociază cu pierderea unor cantități importante de proteine prin urină. Această afecțiune este numită *preeclampsie* sau *toxemie de sarcină*. Se caracterizează prin retenție renală excesivă de sare și apă, prin creștere ponderală și dezvoltarea edemelor și a hipertensiunii la mamă. În plus este afectată funcția endoteliului vascular și apar spasme vasculare în diferite regiuni ale organismului matern, cele mai semnificative fiind la nivel renal, cerebral și hepatic. Atât fluxul sangvin renal cât și rata filtrării glomerulare sunt scăzute, aceste modificări fiind în opoziție cu cele care se petrec în organismul femeii cu sarcină normală. Efectele renale includ și aglomerări glomerulare aderente care conțin depozite de proteine în membranele bazale.

S-au făcut diverse încercări de a demonstra că preeclampsia este cauzată de secreția placentară sau suprarenaliană excesivă de hormoni, dar acest lucru nu a putut fi dovedit. O altă teorie consideră că preeclampsia este rezultatul unei forme de reacție autoimună sau alergică a mamei provocată de prezența fătului. În sprijinul acestei teorii stă faptul că simptomele acute dispar de obicei în câteva zile de la naștere.

Dovezile indică și faptul că preeclampsia este inițiată de *aportul sangvin insuficient la nivelul placentei*, ceea ce conduce la eliberarea unor substanțe placentare care determină disfuncția generalizată a endoteliului vascular matern. În timpul dezvoltării normale a placentei, trofoblaștii invadează arteriolele endometrului uterin și le remodelează complet, acestea devenind vase sangvine mari, cu rezistență scăzută la fluxul sangvin. La femeile cu preeclampsie, arteriolele materne nu suferă aceste transformări adaptative din motive încă neclare, iar irigarea

cu sânge a placentei este insuficientă. Acest fapt face ca placenta să elibereze diferite substanțe care intră în circulația maternă și determină funcționarea deficitară a endoteliului vascular, scăderea fluxului sangvin către rinichi, retenție excesivă de apă și sare și creșterea presiunii arteriale.

Deși factorii care fac legătura dintre reducerea fluxului sangvin placentar și disfuncția endotelială maternă sunt încă neclari, unele studii experimentale sugerează rolul pe care îl joacă nivelul crescut al *citokinelor inflamatorii* cum ar fi *factorul de necroză tumorală α (TNF-α)* și *interleukina 6*. S-a arătat că și factorii placentari care împiedică angiogeneza (dezvoltarea vaselor sangvine) contribuie la creșterea nivelului citokinelor inflamatorii și la producerea preeclampsiei. De exemplu, proteinele antiangiogenice *tirozin kinaza 1 solubilă asociată fms* (s-Flt 1) și *endoglina solubilă* sunt crescute în sângele femeilor cu preeclampsie. Aceste substanțe sunt eliberate de placentă în circulația maternă ca răspuns la ischemia și hipoxia placentară. Endoglina solubilă și s-Flt 1 au multiple efecte care pot afecta funcția endoteliului vascular matern determinând hipertensiune, proteinurie și restul manifestărilor sistemice ale preeclampsiei. Cu toate acestea, rolul exact al diferiților factori eliberați de placenta ischemică în producerea multiplelor anomalii cardiovasculare și renale la femeile cu preeclampsie este încă neclar.

Eclampsia reprezintă un stadiu extrem al preeclampsiei și se caracterizează prin: spasm vascular generalizat; convulsii clonice ale mamei urmate uneori de comă; scăderea masivă a excreției renale; disfuncție hepatică; deseori hipertensiune extremă; și o stare toxică generalizată a organismului. Apare de obicei cu puțin timp înainte de naștere. Fără tratament, decesul se înregistrează la un procent mare din mamele cu eclampsie. Însă administrarea imediată și adecvată a medicației vasodilatatoare cu acțiune rapidă pentru a readuce presiunea arterială la normal, urmată de întreruperea imediată a sarcinii – prin operație cezariană, dacă este necesar – determină scăderea mortalității la 1% sau chiar mai puțin la femeile gravide cu eclampsie.

NAȘTEREA

CREȘTEREA EXCITABILITĂȚII UTERINE APROAPE DE TERMEN

Parturiția definește nașterea copilului. Către sfârșitul sarcinii, excitabilitatea uterină crește progresiv până când în final apar contracții ritmice suficient de puternice pentru a expulza copilul. Nu se cunoaște cauza exactă a acestei activități uterine intense, dar există cel puțin două categorii importante de efecte care conduc la contracțiile puternice responsabile pentru naștere: (1) modificările hormonale treptate care conduc la creșterea excitabilității musculaturii uterine și (2) modificările mecanice progresive.

Factorii hormonali care cresc contractilitatea uterină

Creșterea raportului estrogeni/progesteron. Progesteronul inhibă contractilitatea uterină în timpul sarcinii, contribuind astfel la prevenirea expulziei fetale. În schimb, estrogenii au tendința evidentă de a crește gradul contractilității uterine, în parte deoarece estrogenii cresc numărul joncțiunilor comunicante dintre celulele adiacente ale musculaturii uterine netede, dar și din motive mai puțin înțelese. Atât progesteronul cât și estrogenii sunt secretați în cantitățí progresiv crescânde în cea mai mare parte a sarcinii, dar începând cu luna a șaptea secreția de hormoni estrogeni continuă să crească în timp ce cea de progesteron rămâne constantă sau scade ușor. Prin urmare se consideră că *raportul estrogeni/progesteron* crește suficient de mult către sfârșitul sarcinii pentru a fi cel puțin parțial responsabil de amplificarea contractilității uterine.

Oxitocina determină contracțiile uterului. Oxitocina, un hormon secretat de neurohipofiză, determină în mod specific contracțiile uterine (a va vedea Capitolul 76). Există patru motive pentru care se crede că oxitocina ar putea fi importantă în creșterea contractilității uterine aproape de termen:

1. La nivelul musculaturii uterine crește numărul de receptori pentru oxitocină și astfel crește și sensibilitatea miometrului la o anumită doză de oxitocină în ultimele luni de sarcină.
2. Rata secreției neurohipofizare de oxitocină este mult crescută în momentul travaliului.
3. Deși animalele la care s-a îndepărtat hipofiza pot naște la termen, travaliul acestora este considerabil prelungit.
4. Experimentele la animale indică faptul că iritarea sau dilatarea colului uterin în timpul travaliului ar putea produce un reflex nervos la nivelul nucleilor paraventriculari și supraoptici ai hipotalamusului, care determină creșterea secreției de oxitocină a hipofizei posterioare (neurohipofiza).

Efectele hormonilor fetali asupra uterului. Glanda hipofiză a fătului secretă cantități crescute de oxitocină care ar putea juca un rol în stimularea uterului. De asemenea, glandele suprarenale fetale secretă cantități semnificative de cortizol, un alt hormon care ar putea avea efect stimulant asupra uterului. În plus, membranele fetale eliberează cantități mari de prostaglandine în momentul travaliului, care pot crește suplimentar intensitatea contracțiilor uterine.

Factorii mecanici care cresc contractilitatea uterină

Elongarea musculaturii uterine. Simpla distensie a organelor care conțin musculatură netedă determină creșterea contractilității acestora. Mai mult, distensia intermitentă uterină produsă în mod repetat de mișcările fetale pot produce contracția musculaturii netede. În acest sens este de menționat faptul că gemenii se nasc în medie cu

19 zile mai devreme decât feții unici, ceea ce subliniază importanța distensiei mecanice în stimularea contracțiilor uterine.

Elongarea sau stimularea colului uterin. Se consideră că distensia sau iritarea colului uterin sunt deosebit de importante în stimularea contracțiilor uterine. De exemplu, obstetricienii induc deseori travaliul prin ruperea membranelor fetale, ceea ce face ca extremitatea cefalică a fătului să exercite o presiune asupra colului uterin mai mare decât de obicei sau îl va stimula în alt mod.

Mecanismul prin care iritarea colului uterin stimulează corpul uterului nu este cunoscut. S-a sugerat că întinderea sau iritarea nervilor din colul uterin inițiază reflexe la nivelul corpului uterului, dar este posibil ca același efect să rezulte prin simpla transmitere a impulsurilor de la colul uterin către corpul uterului.

DEBUTUL TRAVALIULUI – MECANISMUL DE FEEDBACK POZITIV CARE ÎL INIȚIAZĂ

În cea mai mare parte a sarcinii, uterul prezintă periodic episoade de contracții ritmice de intensitate slabă și lente care se numesc *contracții Braxton Hicks.* Acestea devin progresiv tot mai intense către sfârșitul sarcinii; după aceea se modifică brusc, în decurs de câteva ore, devenind foarte puternice, fenomen care inițiază dilatarea colului uterin, apoi forțează trecerea copilului prin canalul de naștere și determină în final nașterea. Acest proces se numește *travaliu* iar contracțiile puternice prezente la finalul nașterii sunt numite *contracții de travaliu.*

Nu se cunosc factorii care determină modificarea bruscă a ritmicității lente și slabe a uterului în contracții puternice de travaliu. Totuși, pe baza experienței privind alte tipuri de sisteme fiziologice de control, a fost propusă o teorie care explică debutul travaliului. Teoria mecanismului de *feedback pozitiv* sugerează că întinderea colului uterin de către extremitatea cefalică a fătului devine în final suficient de puternică pentru a declanșa o creștere reflexă intensă a contractilității corpului uterin. Aceasta împinge fătul înainte ceea ce determină o întindere și mai mare a colului și amplifică feedback-ul pozitiv asupra corpului uterin. Astfel procesul se repetă până la expulzia fătului. Această teorie este prezentată în **Figura 83-9** și susținută de următoarele observații.

În primul rând, contracțiile de travaliu respectă toate principiile mecanismului de feedback pozitiv. Cu alte cuvinte, imediat ce forța contracțiilor uterine devine mai mare decât valoarea critică, fiecare contracție va declanșa noi contracții care devin din ce în ce mai intense până la obținerea efectului maxim. Prin raportarea la discuția din Capitolul 1 cu privire la mecanismul de feedback pozitiv al sistemelor de control, se poate observa că toate mecanismele de acest tip se manifestă de fiecare dată atunci când stimulul depășește o valoare critică.

În al doilea rând, se cunosc două tipuri de feedback pozitiv care cresc intensitatea contracțiilor uterine în timpul travaliului: (1) dilatarea colului uterin determină contracția întregului corp uterin, iar această contracție dilată și mai mult colul datorită angajării descendente a capului fetal și (2) dilatarea colului uterin determină secreția hipofizară de oxitocină care induce și ea creșterea contractilității uterine.

În concluzie, se poate spune că mai mulți factori contribuie la creșterea contractilității uterine către sfârșitul sarcinii. În cele din urmă, una din contracțiile uterine devine suficient de intensă pentru a irita uterul, în special colul uterin, iar această iritare crește și mai mult contractilitatea ca urmare a mecanismului de feedback pozitiv, rezultând a doua contracție mai intensă decât prima, a treia mai puternică decât a doua etc. Din momentul în care contracțiile devin destul de puternice pentru a determina acest tip de feedback, în care fiecare contracție ulterioară este mai intensă decât cea anterioară, procesul se îndreaptă către final. Se pune întrebarea de ce în multe situații apare falsul travaliu, în care contracțiile devin tot mai puternice pentru ca apoi să scadă în intensitate. Să ne amintim că pentru a perpetua un mecanism de feedback pozitiv, *fiecare* nou ciclu de feedback trebuie să fie mai intens decât precedentul. Dacă în orice moment de la începutul travaliului unele contracții nu reușesc să stimuleze din nou uterul suficient de puternic, bucla de feedback pozitiv poate intra în declin iar contracțiile de travaliu se pot estompa.

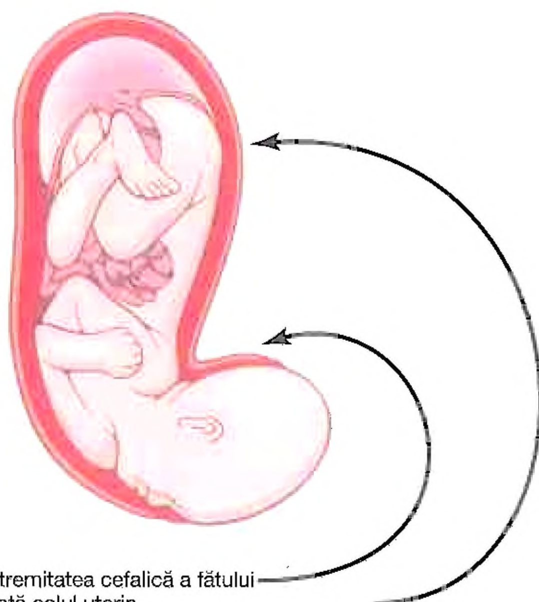


Figura 83-9. Teoria debutului contracțiilor cu intensitate mare din timpul travaliului.

CONTRACȚIILE MUSCULATURII ABDOMINALE ÎN TIMPUL TRAVALIULUI

Odată cu intensificarea contracțiilor uterine în timpul travaliului, apar impulsuri dureroase cu originea atât la nivelul uterului cât și al canalului de naștere. Aceste impulsuri, pe lângă faptul că provoacă suferință, stimulează anumite reflexe nervoase cu origine în măduva spinării, reflexe care implică mușchii abdominali determinând contracția intensă a acestora. Contracțiile abdominale contribuie foarte mult la forțele care determină expulzia copilului.

Mecanica nașterii

În timpul travaliului contracțiile uterine pornesc din regiunea superioară a fundului uterin și se propagă descendent de-a lungul corpului uterin. Totodată, intensitatea contracțiilor este maximă în regiunea superioară și în corpul uterin, și mai slabă în segmentul inferior al uterului, în vecinătatea colului. Ca urmare, fiecare contracție uterină tinde să împingă fătul descendent, către colul uterin.

În prima parte a travaliului, contracțiile survin la un interval mai mare de timp, de aproximativ 30 de minute. Pe măsură ce travaliul progresează, contracțiile apar în final la fiecare 1-3 minute, intensitatea contracțiilor devine foarte mare, iar între contracții perioada de relaxare este foarte scurtă. Contracțiile combinate ale musculaturii uterine și abdominale în timpul nașterii determină o forță descendentă de aproximativ 11-12 kg care acționează asupra fătului la fiecare astfel de contracție.

Din fericire contracțiile de travaliu apar intermitent, întrucât acest tip de contracții intense limitează sau chiar opresc fluxul sangvin prin placentă iar acest lucru ar putea provoca moartea fătului dacă ar fi continue. Astfel, utilizarea în exces a diferitelor substanțe stimulatoare ale uterului, cum ar fi oxitocina, determină spasm uterin în locul contracțiilor ritmice, putând duce la moartea fătului.

În peste 95% din nașteri, prima porțiune a copilului care este expulzată va fi extremitatea cefalică, iar în majoritatea celorlalte cazuri prima expulzată este regiunea fesieră. Intrarea fătului în canalul de naștere cu regiunea fesieră sau cu picioarele se numește *prezentație pelviană*.

Capul acționează ca un depărtător care deschide structurile canalului de naștere pe măsură ce fătul este împins descendent. Primul obstacol important în calea expulziei fătului este colul uterin. Către sfârșitul sarcinii colul devine moale, ceea ce permite dilatarea acestuia atunci când încep contracțiile uterine. Așa-numitul *prim stadiu al travaliului* este o perioadă caracterizată prin dilatarea progresivă a colului și durează până când deschiderea colului este egală cu diametrul capului fetal. Acest stadiu durează de obicei 8-24 de ore la prima naștere și deseori doar câteva minute după mai multe sarcini.

După dilatarea completă a colului uterin membranele fetale se rup de obicei, iar lichidul amniotic este pierdut imediat prin vagin. Apoi capul fătului se angajează rapid în canalul de naștere și cu un surplus de forță din partea superioară continuă să avanseze prin canal până când are loc nașterea. Această perioadă este numită *al doilea stadiu al travaliului* și poate dura doar un minut după mai multe sarcini sau peste 30 de minute la prima sarcină.

Desprinderea și eliminarea placentei

Timp de 10-45 de minute după naștere, uterul continuă să se micșoreze tot mai mult ceea ce determină un efect de *forfecare* între pereții uterului și placentă, conducând la separarea placentei de zona de implantare. Desprinderea placentei deschide sinusurile placentare și determină sângerare. Cantitatea de sânge pierdută este limitată la aproximativ 350 ml prin următorul mecanism: fibrele musculare netede ale musculaturii uterine sunt dispuse în formă de octogoane în jurul vaselor sangvine din peretele uterin. Astfel, contracția uterului după naștere strangulează vasele de sânge care asiguraseră anterior aportul de sânge al placentei. În plus, se crede că prostaglandinele vasoconstrictoare formate la nivelul zonei de desprindere a placentei induc la rândul lor un spasm vascular.

Durerile de travaliu

La fiecare contracție uterină, femeia gravidă suferă o durere considerabilă. Durerile sub formă de crampe din prima parte a travaliului sunt cauzate probabil mai ales de hipoxia musculaturii uterine rezultată în urma compresiunii vaselor sangvine din uter. Această durere nu mai este resimțită după secționarea *nervilor hipogastrici* care transportă impulsuri senzitive viscerale de la uter.

În al doilea stadiu al travaliului, când fătul este expulzat prin canalul de naștere, dilatația colului uterin, a perineului și dilatația sau ruptura vaginului determină o durere de intensitate mai mare. Aceste impulsuri dureroase sunt conduse către măduva spinării și creier prin fibre nervoase somatice, și nu prin nervi senzoriali viscerali.

Involuția uterului după naștere

În primele 4-5 săptămâni după naștere uterul suferă un proces de involuție. După o săptămână de la naștere, greutatea lui se reduce la mai puțin de jumătate din cea avută imediat postpartum, iar după patru săptămâni, dacă mama alăptează, uterul revine la dimensiunile dinainte de sarcină. Acest efect al lactației asupra uterului este rezultatul suprimării secreției de gonadotropină hipofizară și de hormoni ovarieni în primele luni de alăptare, așa cum se va discuta mai jos. În faza inițială a involuției uterului, locul de inserție a placentei pe suprafața endometrului suferă autoliză și determină apariția secreției vaginale numită *lohie* care la început este sangvinolentă apoi seroasă și durează per total aproximativ 10 zile. După acest interval, suprafața endometrului este re-epitelizată și pregătită pentru reluarea vieții sexuale normale dinaintea gravidității.

LACTAȚIA

DEZVOLTAREA SÂNILOR

Sânii, a căror structură este prezentată în **Figura 83-10**, încep să se dezvolte la pubertate. Această dezvoltare este stimulată de estrogenii secretați în timpul ciclului sexual lunar feminin; estrogenii stimulează creșterea *glandelor mamare* și depunerea

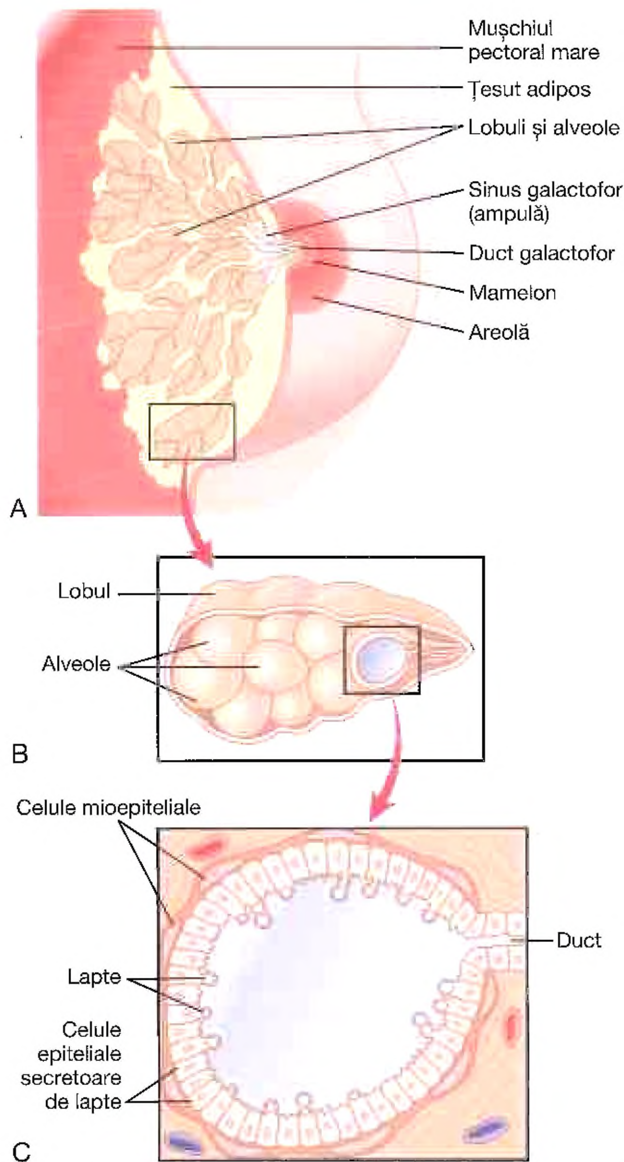


Figura 83-10. Sânul și lobulii săi secretori, alveolele și ductele galactofore (ducte ale laptelui) care alcătuiesc glanda mamară (**A**). Imaginile mărite arată un lobul (**B**) și celulele secretoare de lapte ale unei alveole (**C**).

de țesut adipos care dă consistență sânului. În plus, de departe cea mai importantă creștere a sânului are loc în timpul sarcinii, perioadă caracterizată printr-un nivel ridicat de estrogeni, numai după aceea țesutul glandular fiind complet dezvoltat pentru a produce lapte.

Hormonii estrogeni stimulează creșterea sistemului ductal al sânilor. Pe toată durata sarcinii, cantitățile mari de estrogeni secretate de placentă determină creșterea și ramificarea sistemului ductal al sânilor. Concomitent, țesutul stromal al sânilor crește cantitativ prin țesutul adipos depozitat la acest nivel.

La fel de importanți pentru dezvoltarea sistemului ductal sunt alți patru hormoni: *hormonul de creștere, prolactina, hormonii glucocorticoizi ai suprarenalei* și *insulina*. Fiecare din acești hormoni joacă un rol în metabolismul proteinelor, fapt ce ar putea explica funcția lor în dezvoltarea sânilor.

Progesteronul este necesar pentru dezvoltarea completă a sistemului lobular-alveolar. Dezvoltarea completă a sânilor până la stadiul de organe secretoare de lapte necesită și prezența *progesteronului*. Odată cu dezvoltarea sistemului ductal, progesteronul – acționând sinergic cu estrogenii precum și cu ceilalți hormoni deja menționați – determină creșterea suplimentară a lobulilor mamari, cu înmugurirea alveolelor și dezvoltarea caracterelor secretorii ale celulelor alveolare. Aceste modificări sunt similare efectelor secretorii ale progesteronului asupra endometrului uterin în a doua jumătate a ciclului menstrual feminin.

PROLACTINA STIMULEAZĂ LACTAȚIA

Deși estrogenii și prolactina sunt esențiali pentru dezvoltarea fizică a sânului în timpul sarcinii, ambii hormoni au ca efect specific *inhibarea secreției de lapte în această perioadă*. În schimb, hormonul *prolactină* are efectul opus, stimulând secreția de lapte. Prolactina este secretată de hipofiza anterioară a mamei, iar concentrația sa în sânge crește constant

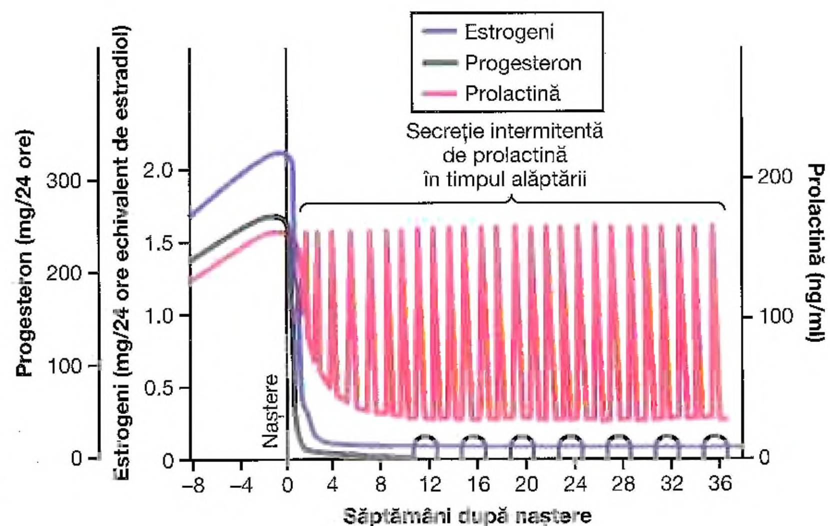


Figura 83-11. Modificările ratei de secreție a estrogenilor, progesteronului și prolactinei cu 8 săptămâni înainte de naștere și la 36 de săptămâni după naștere. De observat în special scăderea secreției de prolactină la nivel bazal în decurs de câteva săptămâni de la naștere, precum și perioadele intermitente de secreție marcată a prolactinei (de câte o oră) în tipul și după perioadele de alăptare.

din a cincea săptămână de sarcină până la naștere când nivelul prolactinei ajunge de 10-20 de ori mai mare decât valoarea anterioară sarcinii. Acest nivel ridicat de prolactină la sfârșitul sarcinii este prezentat în **Figura 83-11**.

În plus placenta secretă cantități mari de *somatomamotropină corionică umană* care are probabil proprietăți lactogene și susține secreția de prolactină de la nivelul hipofizei anterioare a mamei în timpul sarcinii. Chiar și așa, datorită efectelor inhibitoare ale estrogenilor și progesteronului, până la nașterea copilului nu se secretă mai mult de câtiva mililitri de lichid zilnic. Lichidul secretat în ultimele zile înainte de naștere și în primele zile după naștere se numește *colostru*; acesta conține în principiu aceleași cantități de proteine și lactoză ca și laptele, dar nu are aproape deloc lipide, iar rata sa maximă de sinteză este de aproximativ 1/100 din rata formării ulterioare a laptelui.

Imediat după naștere, pierderea bruscă a secreției placentare de estrogeni și progesteron permite manifestarea efectului lactogen natural al prolactinei hipofizare materne de promovare a secreției de lapte și, în următoarele 1-7 zile, sânii încep să secrete cantități mari de lapte în locul colostrului. Producerea laptelui necesită de asemenea secreția de fond adecvată a celorlalți hormoni materni dintre care cei mai importanți sunt *hormonul de creștere, cortizolul, parathormonul* și *insulina*. Acești hormoni sunt necesari pentru a asigura aminoacizii, acizii grași, glucoza și calciul care intră în compoziția laptelui.

După naștere, *nivelul bazal* de prolactină revine la cel anterior sarcinii în decurs de câteva săptămâni, fapt prezentat în **Figura 83-11**. Însă, de fiecare dată când mama alăptează, impulsurile nervoase care se transmit de la mamelon la hipotalamus determină creșterea de 10-20 de ori a secreției de prolactină care durează aproximativ o oră, așa cum se arată în **Figura 83-11**. Acest nivel de prolactină acționează asupra sânului și menține activitatea glandei mamare de secreție a laptelui în alveole pentru perioadele de alăptare care urmează. Dacă această creștere bruscă a prolactinei este absentă sau este blocată ca urmare a unei leziuni a hipotalamusului sau hipofizei, sau dacă mama nu mai alăptează, sânii își pierd capacitatea de a produce lapte în aproape o săptămână. În schimb, producerea laptelui poate continua mai mulți ani dacă alăptarea continuă, deși rata de secreție a laptelui scade considerabil după 7-9 luni.

Hipotalamusul secretă hormonul inhibitor al prolactinei. Hipotalamusul joacă un rol esențial în controlul secreției de prolactină, ca și în cazul celorlalți hormoni ai hipofizei anterioare. Există însă o diferență considerabilă: hipotalamusul are un efect *stimulator* asupra producției celorlalți hormoni, dar în schimb *inhibă* secreția de prolactină. Ca urmare, unele leziuni hipotalamice sau blocarea sistemului port hipotalamo-hipofizar determină adesea creșterea secreției de prolactină și scăderea secreției celorlalți hormoni ai hipofizei anterioare.

Din acest motiv se presupune că secreția de prolactină din hipofiza anterioară este controlată în totalitate sau aproape în totalitate de un factor inhibitor format în hipotalamus și transportat prin sistemul port hipotalamo-hipofizar până la hipofiza anterioară. Acest factor a fost numit *hormon inhibitor al prolactinei* dar este aproape sigur aceeași substanță ca și catecolamina *dopamină* despre care se știe că este secretată de nucleii arcuați ai hipotalamusului și că poate reduce secreția de prolactină de până la 10 ori.

Inhibarea ciclului ovarian feminin timp de mai multe luni după naștere la mamele care alăptează. La majoritatea femeilor care alăptează, ciclul ovarian (și ovulația) nu se reia decât la câteva săptămâni de la oprirea alăptării. Motivul pare să fie faptul că aceleași impulsuri nervoase care se transmit de la sân la hipotalamus și determină secreția de prolactină în timpul suptului – fie datorită acestor impulsuri nervoase, fie datorită efectului consecutiv de creștere a prolactinei – inhibă secreția hormonului de eliberare a gonadotropinelor din hipotalamus. Ca urmare este suprimată secreția hormonilor gonadotropi hipofizari – hormonul luteinizant și hormonul foliculostimulant. Cu toate acestea, după câteva luni de alăptare, la unele femei (în special la cele care își hrănesc numai parțial copiii la sân) glanda hipofiză începe să secrete cantități de hormoni gonadotropi suficiente pentru a se relua ciclul sexual lunar chiar dacă alăptarea continuă.

ROLUL OXITOCINEI ÎN PROCESUL DE EJECȚIE (SAU "ELIBERARE") A SECREȚIEI DE LAPTE

Laptele este secretat continuu în alveolele mamare, dar procesul de trecere în sistemul ductal nu are loc implicit și de aceea nu se scurge permanent din mamelon. Pentru ca sugarul să poată obține laptele, trebuie să existe un mecanism de *ejecție* a acestuia din alveole în ducte. Acest proces are la bază o asociere de reflexe neurogene și hormonale care implică prezența hormonului *oxitocină* eliberat de hipofiza posterioară.

În momentul în care copilul începe să sugă, el nu va primi lapte în prima jumătate de minut sau chiar mai mult. Inițial impulsurile senzoriale trebuie să se transmită prin nervii somatici de la sânul mamei la măduva spinării, iar de acolo la hipotalamus unde se formează impulsuri nervoase care stimulează secreția de *oxitocină* simultan cu cea de prolactină. Oxitocina este apoi transportată în circulație până ajunge la nivelul mamar, unde determină contracția *celulelor mioepiteliale* (care înconjoară pereții exteriori ai alveolelor) și eliminarea laptelui din alveole în ducte la o presiune cuprinsă între +10 și +20 mmHg. Din acel moment suptul determină eliberarea imediată a laptelui. Astfel, într-un interval cuprins între 30 de secunde și un minut după ce sugarul începe să sugă, laptele va începe să curgă. Acest proces se numește *ejecția laptelui* sau *eliberarea laptelui*.

Suptul la unul din sâni determină curgerea laptelui și din sânul opus. Este deosebit de interesant faptul că simpla îmbrățișare a copilului de către mamă sau plânsul acestuia determină frecvent transmiterea unui impuls emoțional la hipotalamus, suficient pentru a se produce ejecția laptelui.

Tabelul 83-1 Compoziția laptelui

Componentă	Lapte uman (%)	Lapte de vacă (%)
Apă	88,5	87,0
Lipide	3,3	3,5
Lactoză	6,8	4,8
Cazeină	0,9	2,7
Lactalbumină și alte proteine	0,4	0,7
Substanță uscată	0,2	0,7

Inhibiția ejecției laptelui. O problemă particulară în alăptarea sugarului provine din faptul că mulți factori psihogeni și chiar stimularea generalizată a sistemului nervos simpatic matern pot inhiba secreția de oxitocină, și implicit pot reduce ejecția laptelui. Din acest motiv, mamei trebuie să i se asigure o perioadă liniștită de adaptare după naștere, pentru ca alăptarea nou-născutului să se desfășoare fără probleme.

COMPOZIȚIA LAPTELUI ȘI CONSUMUL METABOLIC AL MAMEI CA URMARE A LACTAȚIEI

În **Tabelul 83-1** sunt enumerate componentele laptelui uman și ale celui de vacă. Concentrația lactozei în laptele uman este cu aproximativ 50% mai mare decât cel din laptele de vacă, în schimb concentrația de proteine din laptele de vacă este de cel puțin două ori mai mare decât în laptele uman. În sfârșit, substanța solidă din laptele matern, care conține calciu și alte minerale, este de numai o treime comparativ cu cea din laptele de vacă.

În momentul maxim al lactației, femeia secretă zilnic 1,5 litri de lapte (și chiar mai mult, dacă are gemeni). La acest nivel de producere a laptelui, femeia consumă o mare cantitate de energie; laptele matern conține 650-750 kilocalorii pe litru (sau 19-22 kilocalorii pe uncie) dar compoziția și conținutul caloric depind de alimentația mamei și de alți factori.

Prin urmare, mama pierde mari cantități de substrat metabolic. De exemplu, în compoziția laptelui intră zilnic 50 de grame de lipide precum și 100 de grame de lactoză care trebuie obținută prin transformarea glucozei materne. De asemenea, se pot pierde zilnic 2-3 g de fosfat de calciu; chiar dacă mama consumă o cantitate mare de lapte și are un aport adecvat de vitamina D, pierderile de calciu și fosfat prin alăptare vor depăși adeseori aportul lor. Pentru a suplini necesarul de calciu și fosfat, glandele paratiroide cresc mult în dimensiuni iar din oase se pierde calciu. Decalcifierea oaselor mamei nu este de obicei o problemă serioasă pe durata sarcinii, dar devine mai importantă în timpul alăptării.

Anticorpii și alți agenți antiinfecțioși din lapte. Laptele nu asigură doar substanțele nutritive necesare nou-născutului, ci și protecție împotriva infecțiilor. De exemplu, în lapte, alături de substanțele nutritive sunt secretate multe tipuri de *anticorpi* și alți agenți antiinfecțioși. Totodată sunt produse diferite tipuri de celule sangvine aparținând seriei leucocitare, atât *neutrofile* cât și *macrofage*, unele dintre ele având un efect letal asupra unor bacterii care ar putea provoca infecții mortale la nou-născut. Importanță deosebită au anticorpii și macrofagele care distrug bacteria *Escherichia coli* care cauzează deseori diaree letală la nou-născut.

Dacă în alimentația nou-născutului este folosit lapte de vacă în locul laptelui matern, agenții protectori ai acestuia au valoare redusă, deoarece de obicei sunt distruși într-un interval de câteva minute în mediul intern al ființei umane.

Bibliografie

Anand-Ivell R, Ivell R: Regulation of the reproductive cycle and early pregnancy by relaxin family peptides. Mol Cell Endocrinol 382:472, 2014.

Arck PC, Hecher K: Fetomaternal immune cross-talk and its consequences for maternal and offspring's health. Nat Med 19:548, 2013.

August P: Preeclampsia: a "nephrocentric" view. Adv Chronic Kidney Dis 20:280, 2013.

Augustine RA, Ladyman SR, Grattan DR: From feeding one to feeding many: hormone-induced changes in bodyweight homeostasis during pregnancy. J Physiol 586:387, 2008.

Bertram R, Helena CV, Gonzalez-Iglesias AE, et al:. A tale of two rhythms: the emerging roles of oxytocin in rhythmic prolactin release. J Neuroendocrinol 22:778, 2010.

Carter AM: Evolution of placental function in mammals: the molecular basis of gas and nutrient transfer, hormone secretion, and immune responses. Physiol Rev 92:1543, 2010.

Conrad KP, Davison JM: The renal circulation in normal pregnancy and preeclampsia: is there a place for relaxin? Am J Physiol Renal Physiol 306:F1121, 2014.

Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G: Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. Physiol Rev 80:1523, 2000.

Gimpl G, Fahrenholz F: The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation. Physiol Rev 81:629, 2001.

Iams JD: Clinical practice. Prevention of preterm parturition. N Engl J Med 370:254, 2014.

LaMarca B, Cornelius D, Wallace K: Elucidating immune mechanisms causing hypertension during pregnancy. Physiology (Bethesda) 28:225, 2013.

Maltepe E, Bakardjiev AI, Fisher SJ: The placenta: transcriptional, epigenetic, and physiological integration during development. J Clin Invest 120:1016, 2010.

Osol G, Mandala M: Maternal uterine vascular remodeling during pregnancy. Physiology (Bethesda) 24:58, 2009.

Palei AC, Spradley FT, Warrington JP, et al: Pathophysiology of hypertension in pre-eclampsia: a lesson in integrative physiology. Acta Physiol (Oxf) 208:224, 2013.

Rana S, Karumanchi SA, Lindheimer MD: Angiogenic factors in diagnosis, management, and research in preeclampsia. Hypertension 63:198, 2014.

Shennan DB, Peaker M: Transport of milk constituents by the mammary gland. Physiol Rev 80:925, 2000.

Smith R: Parturition. N Engl J Med 356:271, 2007.

Wang A, Rana S, Karumanchi SA: Preeclampsia: the role of angiogenic factors in its pathogenesis. Physiology (Bethesda) 24:147, 2009.



Fiziologia fătului și a nou-născutului

O abordare completă a dezvoltării fetale, a fiziologiei copilului imediat după naștere și a creșterii și dezvoltării în primii ani de viață poate fi găsită în manualele de obstetrică și pediatrie. Totuși, există multe principii fiziologice specifice acestei perioade, iar în acest capitol vor fi discutate cele mai importante dintre ele.

Creșterea și dezvoltarea funcțională a fătului

Dezvoltarea inițială a placentei și a membranelor fetale are loc mult mai rapid decât dezvoltarea fătului. De altfel, în primele 2-3 săptămâni după implantarea blastocistului, fătul are dimensiuni microscopice, dar după aceea, așa cum se arată în **Figura 84-1**, lungimea fătului crește proporțional cu vârsta. La 12 săptămâni, lungimea ajunge la 10 cm; la 20 de săptămâni, 25 cm, iar la termen (40 de săptămâni) fătul are 53 cm (aproximativ 21 inch). Întrucât greutatea fătului este aproximativ proporțională cu cubul lungimii, greutatea crește aproape proporțional cu cubul vârstei fătului.

În **Figura 84-1** se observă că greutatea se menține foarte mică în primele 12 săptămâni și atinge 450 grame abia la 23 de săptămâni (5 ½ luni) de gestație. După aceea, în ultimul trimestru de sarcină, fătul câștigă rapid în greutate, astfel încât cu 2 luni înainte de naștere cântărește aproximativ 1300 grame; cu o lună înainte de naștere greutatea medie este de 2 kg; iar la naștere este în medie de 3150 grame; în cazul unui făt normal rezultat dintr-o sarcină cu durată normală, greutatea finală la naștere variază între 1300 grame și 5 kg.

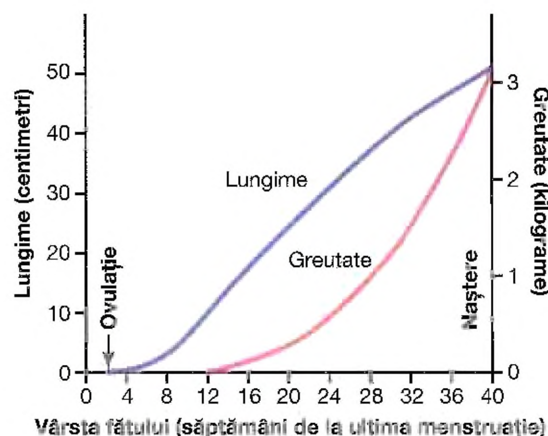


Figura 84-1. Creșterea fătului.

Dezvoltarea organelor și sistemelor

Din prima lună după fecundarea ovulului încep deja să se dezvolte caracteristicile generale ale tuturor organelor fătului, iar în următoarele 2-3 luni se definitivează majoritatea detaliilor acestor organe. După luna a patra, organele fătului sunt în mare la fel cu cele ale nou-născutului. Cu toate acestea dezvoltarea celulară a fiecărui organ este de obicei departe de a fi completă și sunt necesare restul de 5 luni de sarcină pentru a se finaliza această dezvoltare. Chiar și la naștere anumite structuri, în special renale, hepatice și nervoase, nu sunt complet dezvoltate, așa cum se va discuta în continuare în acest capitol.

Sistemul circulator. Bătăile cordului uman încep în cea de-a patra săptămână după fecundare, frecvența lor fiind de aproximativ 65 bătăi/minut. Această frecvență crește constant până la aproape 140 bătăi/minut, care este rata cordului fetal imediat înainte de naștere.

Formarea elementelor figurate ale sângelui. Hematiile nucleate încep să se formeze în sacul vitelin și în straturile mezoteliale ale placentei începând cu a treia săptămână a dezvoltării fetale. O săptămână mai târziu (în săptămâna 4 sau 5) începe formarea eritrocitelor anucleate la nivelul mezenchimului și al endoteliului vascular fetal. La 6 săptămâni ficatul începe să producă și el celule sangvine, iar în a treia lună splina și alte țesuturi limfoide ale organismului încep și ele să formeze astfel de celule. În cele din urmă, începând cu a treia lună de viață intrauterină, măduva osoasă devine treptat principala sursă de eritrocite dar și de leucocite, alături de țesutul limfoid în care se produc în mod continuu limfocite și plasmocite.

Sistemul respirator. În timpul vieții fetale respirația nu poate avea loc deoarece în cavitatea amniotică nu există aer. Totuși unele tentative de mișcări respiratorii au loc începând cu sfârșitul primului trimestru de sarcină. Acestea sunt induse în special de stimuli tactili și de hipoxia fetală.

În ultimele 3-4 luni de sarcină mișcările respiratorii fetale sunt inhibate, din motive necunoscute, iar plămânii rămân aproape complet colabați. Inhibiția respirației în ultimele luni ale vieții fetale împiedică umplerea plămânilor cu lichide și produși de excreție proveniți din *meconiul* eliminat din tubul digestiv fetal în lichidul amniotic.

Totodată, epiteliul alveolar pulmonar secretă până în momentul nașterii cantități reduse de lichid, astfel încât în plămâni vor exista numai secreții curate.

Sistemul nervos. Majoritatea reflexelor fetale care implică măduva spinării și trunchiul cerebral sunt prezente începând cu luna a treia sau a patra de sarcină. Totuși, funcțiile sistemului nervos care implică cortexul cerebral se află în stadii incipiente de dezvoltare, chiar și la momentul nașterii. Astfel, mielinizarea unor căi nervoase cerebrale importante devine completă abia după primul an de viață postnatală.

Tubul digestiv. De la mijlocul perioadei de sarcină, fătul începe să ingere și să absoarbă cantități mari de lichid amniotic, iar în ultimele 2-3 luni funcția digestivă se aseamănă cu cea a nou-născutului normal. Până în acel moment, în tubul digestiv se formează continuu mici cantități de *meconiu* care sunt excretate prin anus în lichidul amniotic. Meconiul este alcătuit parțial din reziduurile lichidului amniotic înghițit, dar și din *mucus*, celule epiteliale și alți produși de excreție ai mucoasei și glandelor gastrointestinale.

Rinichii. Rinichii fetali încep să excrete urină din al doilea trimestru de sarcină, iar urina fetală reprezintă aproximativ 70-80% din lichidul amniotic. Dezvoltarea anormală a rinichilor sau afectarea severă a funcției renale fetale reduce marcat formarea lichidului amniotic (*oligohidramnios*) și pot conduce la moartea fătului.

Deși rinichii fătului produc urină, sistemele de control renal care reglează volumul lichidului extracelular și echilibrul hidro-electrolitic, în special echilibrul acido-bazic, sunt aproape inexistente până la sfârșitul vieții fetale și nu sunt complet dezvoltate decât după câteva luni de la naștere.

Metabolismul fetal

Pentru producerea de energie fătul utilizează în principal glucoză. Fătul are o mare capacitate de a stoca lipide și proteine, cea mai mare parte a lipidelor fiind sintetizate din glucoză și nu absorbite direct din sângele matern. Pe lângă aceste aspecte generale există unele particularități fetale ale metabolismului calciului, fosforului, fierului și anumitor vitamine.

Metabolismul calciului și fosforului

În **Figura 84-2** este prezentată rata de acumulare a calciului și fosforului în organismul fetal: în timpul sarcinii, un făt normal acumulează aproximativ 22,5 g de calciu și 13,5 g de fosfor. Aproape jumătate din aceste cantități este depozitată în ultimele 4 săptămâni de gestație, perioadă care coincide cu etapa de mineralizare rapidă a oaselor fetale și de creștere importantă a greutății fătului.

În perioada inițială a vieții fetale, oasele sunt relativ nemineralizate și alcătuite în principal dintr-o matrice cartilaginoasă. Radiografiile evidențiază zone de osificare abia după luna a patra de sarcină.

Cantitatea totală de calciu și fosfor necesară fătului în timpul sarcinii reprezintă doar 2% din cea existentă în sistemul osos matern, astfel încât pierderea acestor substanțe de către mamă este minimă. O cantitate mult mai mare se pierde însă după naștere, în perioada de alăptare.

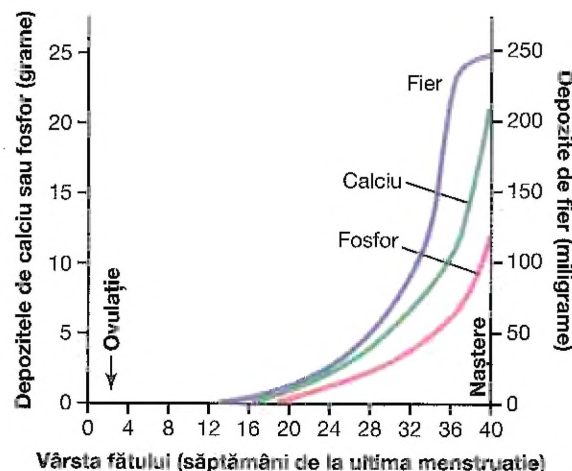


Figura 84-2. Depozitele de fier, calciu și fosfor din organismul fătului în diferite stadii ale gestației.

Acumularea fierului

În **Figura 84-2** se observă că fierul se acumulează în organismul fetal mai rapid decât calciul și fosforul. Cea mai mare parte a fierului se găsește sub formă de hemoglobină, care începe să se formeze din a treia săptămână de la fecundarea ovulului.

Mici cantități de fier sunt concentrate în endometrul uterin matern chiar înainte de implantarea ovulului; acest fier este transferat embrionului prin intermediul celulelor trofoblastice și utilizat pentru a forma hematiile fetale primitive. Aproximativ o treime din cantitatea totală de fier din organismul unui făt complet dezvoltat se află în mod normal stocată în ficat. Aceste depozite pot fi utilizate de nou-născut timp de câteva luni după naștere pentru a forma cantități suplimentare de hemoglobină.

Utilizarea și depozitarea vitaminelor

Fătul are nevoie de vitamine în aceeași măsură ca și adultul, iar în unele cazuri de cantități mult mai mari. Funcțiile vitaminelor sunt în general aceleași la făt și la adult, aspect discutat în Capitolul 72. În continuare vor fi prezentate funcțiile speciale ale unor vitamine în cazul fătului.

Vitaminele din grupul B, mai ales vitamina B_{12} și acidul folic, sunt necesare pentru formarea hematiilor și a țesutului nervos, dar și pentru creșterea globală a fătului.

Vitamina C este necesară pentru formarea adecvată a substanțelor intercelulare, în special a matricei osoase și a fibrelor țesutului conjunctiv.

Vitamina D este necesară pentru creșterea normală a sistemului osos fetal, dar și mai important este necesarul matern de vitamină D pentru absorbția adecvată a calciului din tubul digestiv. Dacă în organismul matern se află cantități suficiente de vitamina D, o mare parte din acestea vor fi depozitate în ficatul fetal pentru a fi utilizate de nou-născut timp de câteva luni după naștere.

Mecanismele prin care vitamina E își exercită funcțiile nu sunt complet înțelese, dar se știe că aceasta este necesară pentru dezvoltarea normală a embrionului în stadiile

incipiente. Absența experimentală a acestei vitamine la animalele de laborator se asociază cu avort spontan, de obicei în stadiul inițial al gestației.

Vitamina K este utilizată de făt la nivel hepatic pentru a sintetiza factor VII, protrombină și alți factori ai coagulării. Dacă organismul matern are deficit de vitamina K, apare deficitul de factor VII și protrombină atât la făt cât și la mamă. Deoarece cea mai mare parte din vitamina K se formează în colonul matern prin acțiunea florei bacteriene, nou-născutul nu deține o sursă adecvată de vitamină K în prima săptămână de viață, până la colonizarea colonului cu flora bacteriană normală. Astfel, depozitele hepatice prenatale ale fătului, chiar dacă acestea conțin cantități mici de vitamină K provenite de la mamă, sunt importante pentru prevenirea hemoragiilor fetale, în special a hemoragiei cerebrale care poate apărea prin compresiunea capului fetal la trecerea prin canalul de naștere.

Adaptarea nou-născutului la viața extrauterină

Inițierea respirației

Cel mai evident efect al nașterii asupra copilului este pierderea legăturii cu mama, care se realiza prin intermediul placentei și, implicit, pierderea suportului metabolic. Unul din cele mai importante procese de adaptare imediată a nou-născutului este inițierea respirației.

Mecanismul care determină declanșarea respirației în momentul nașterii. După o naștere normală, fără inhibarea organismului matern prin anestezie, copilul începe să respire de obicei în câteva secunde și ajunge la o frecvență respiratorie normală în mai puțin de un minut. Promptitudinea cu care nou-născutul începe să respire sugerează faptul că respirația este declanșată de expunerea bruscă la mediul extern, fiind determinată probabil de o stare ușoară de hipoxie care urmează procesului nașterii, precum și de impulsurile senzoriale produse de răcirea rapidă a tegumentului. În cazul unui copil care nu respiră imediat, organismul suferă o accentuare progresivă a hipoxiei și hipercapniei, aceștia reprezentând stimuli suplimentari pentru centrul respirator care de obicei vor declanșa respirația după cel mult încă un minut de la naștere.

Întârzierea inițierii respirației sau respirația anormală la naștere – pericol de hipoxie. Dacă gravida a primit anestezie generală în timpul nașterii, ceea ce a determinat și anestezia cel puțin parțială a fătului, este posibil ca declanșarea respirației să fie întârziată cu câteva minute, fapt care demonstrează importanța utilizării unei doze minime de anestezic. De asemenea, la mulți copii care au suferit un traumatism cranian în timpul nașterii sau la care travaliul a fost prelungit, respirația este inițiată cu întârziere sau uneori deloc. Acest lucru poate avea două cauze diferite: în primul rând, la unii nou-născuți, hemoragia intracraniană sau contuzia cerebrală provoacă un sindrom posttraumatic cu deprimarea profundă a centrului respirator. În al doilea rând, și cu o importanță probabil mult mai mare, hipoxia fetală prelungită în timpul nașterii poate determina inhibarea semnificativă a centrului respirator.

În timpul nașterii, hipoxia se produce frecvent datorită (1) compresiunii cordonului ombilical; (2) separării premature a placentei; (3) contracțiilor excesive ale uterului care pot întrerupe fluxul de sânge matern către placentă; sau (4) utilizării unei cantități prea mari de anestezic administrată mamei, care reduce inclusiv oxigenarea sângelui matern.

Gradul de hipoxie care poate fi tolerat un de nou-născut. La adult, oprirea respirației timp de numai 4 minute determină adesea decesul, însă un nou-născut supraviețuiește deseori chiar timp de 10 minute fără a respira imediat după naștere. Întârzierea respirației mai mult de 8-10 minute duce de obicei la afectare cerebrală permanentă și severă. Leziunile cerebrale se dezvoltă mai ales în talamus, în coliculii inferiori și în alte regiuni ale trunchiului cerebral, ducând la afectarea permanentă a multor funcții motorii ale organismului.

Distensia plămânilor la naștere. La naștere, pereții alveolari sunt inițial colabați datorită tensiunii superficiale a lichidului vâscos care le umple. De obicei este necesară o presiune inspiratorie negativă de peste 25 mmHg în interiorul plămânilor pentru a se opune efectului tensiunii superficiale și pentru a deschide pentru prima dată alveolele. Odată deschise însă, respirația poate continua prin mișcări respiratorii mai slabe. Din fericire, primele mișcări de inspir ale nou-născutului normal sunt foarte puternice și sunt capabile să creeze o presiune negativă de până la 60 mmHg în spațiul intrapleural.

Figura 84-3 arată cât de mare trebuie să fie presiunea intrapleurală negativă pentru expansionarea plămânilor la momentul primelor respirații. În partea de sus a figurii este prezentată curba presiune-volum (curba "complianței") pentru prima respirație după naștere. Se observă în primul rând că în partea inferioară curba *începe la punctul de presiune zero* și se deplasează la dreapta. Curba arată de asemenea că volumul de aer din plămâni rămâne aproape de valoarea zero până când presiunea negativă atinge valoarea de -40 cm coloană de apă (-30 mmHg). După aceea, pe măsură ce presiunea negativă crește la -60 cm coloană de apă, în plămâni pătrunde un volum de aproximativ 40 ml de aer. Pentru a goli plămânii este necesară o presiune pozitivă considerabilă, de aproximativ +40 cm coloană de apă, datorită rezistenței vâscoase create de lichidul din bronhiole.

Trebuie remarcat că a doua respirație se produce mult mai ușor, necesitând presiuni negative și pozitive mult mai reduse. Respirația devine complet normală numai după aproximativ 40 de minute de la naștere, așa cum se vede în a treia curbă de complianță, a cărei formă este foarte asemănătoare cu cea de la adultul normal, prezentată în Capitolul 39.

Sindromul de detresă respiratorie este cauzat de secreția deficitară de surfactant. Un număr redus de nou-născuți, în special cei prematuri și copiii mamelor cu diabet, dezvoltă o detresă respiratorie severă în primele câteva ore sau zile după naștere, iar unii dintre ei decedează în primele 24 de ore de la instalarea acestui sindrom. La necropsie se constată că alveolele acestor copii conțin cantități mari de lichid bogat în proteine, ca și cum plasma aproape pură ar fi extravazat din capilare în alveole. Lichidul conține și celule descuamate din epiteliul alveolar. Această

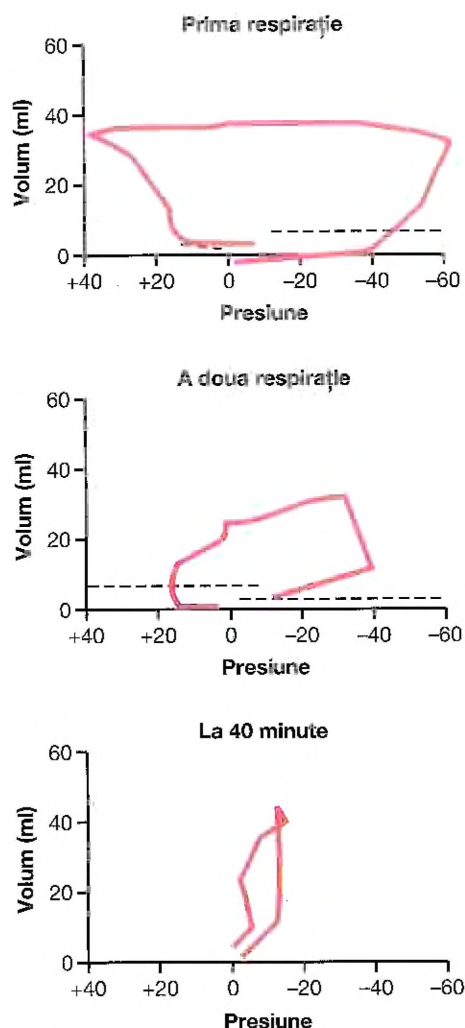


Figura 84-3. Curbele pulmonare presiune-volum (curbele "complianței") la nou-născut imediat după naștere arată forțele foarte mari necesare pentru inițierea respirației în timpul primelor două respirații și dezvoltarea unei curbe de complianță aproape normale în primele aproximativ 40 de minute după naștere. *(Modificat după Smith CA: The first breath. Sci Am 209:32, 1963. Copyright 1963 by Scientific American, Inc.)*

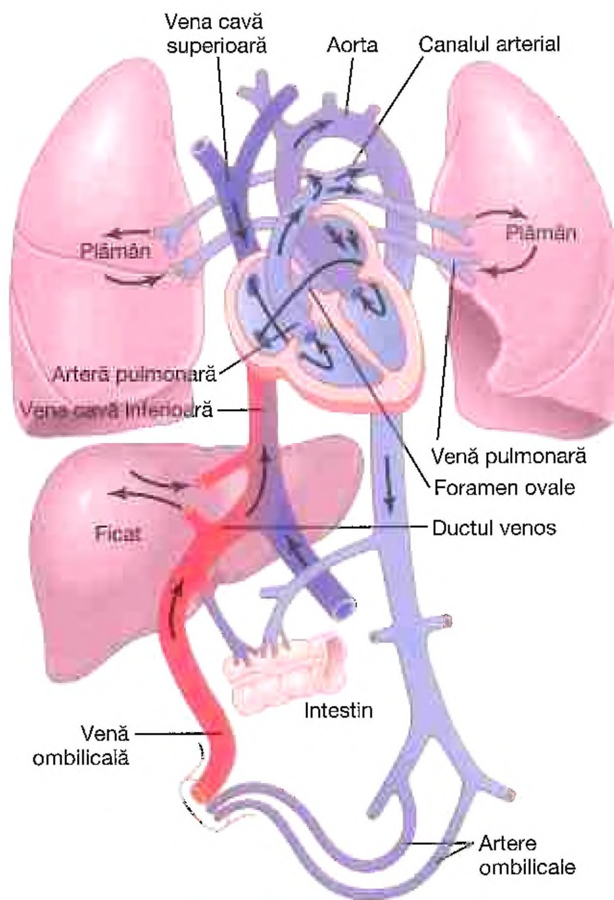


Figura 84-4. Organizarea circulației fetale.

tulburare a fost numită *boala membranelor hialine*, deoarece la analiza microscopică a secțiunilor pulmonare s-a observat că materialul care umple alveolele este asemănător unei membrane hialine.

O caracteristică a sindromului de detresă respiratorie este incapacitatea epiteliului respirator de a produce o cantitate adecvată de *surfactant*, substanță secretată în mod normal în alveole, având rolul de a scădea tensiunea superficială a lichidului alveolar, ceea ce facilitează deschiderea cu ușurință a alveolelor în inspir. Celulele secretoare de surfactant (celule epiteliale alveolare de tip II) nu încep să producă surfactant decât în ultimele 1-3 luni de sarcină. Din acest motiv, mulți copii prematuri precum și foarte puțini dintre nou-născuții la termen se nasc fără capacitatea de a secreta o cantitate suficientă de surfactant, fapt care determină o tendință de colabare a alveolelor și dezvoltarea edemului pulmonar. Rolul surfactantului în prevenirea acestor efecte este discutat în Capitolul 38.

Modificările circulației fetale la naștere

Adaptările circulatorii care survin imediat după naștere și care permit instalarea unui flux sangvin adecvat prin plămâni sunt la fel de importante ca debutul respirației. În plus, adaptările circulatorii în primele câteva ore de viață determină un flux sangvin tot mai crescut prin ficatul fetal, care până în acest moment fusese slab irigat. Pentru a descrie aceste readaptări se va prezenta pentru început anatomia circulației fetale.

Anatomia specifică a circulației fetale

Deoarece plămânii sunt aproape nefuncționali în perioada fetală și deoarece ficatul este doar parțial funcțional, nu este necesar ca inima fătului să pompeze o cantitate mare de sânge prin aceste organe. Totuși, cordul fetal trebuie să pompeze cantități mari de sânge prin placentă. Din acest motiv, anumite particularități anatomice fac ca sistemul circulator fetal să funcționeze mult diferit față de cel al nou-născutului.

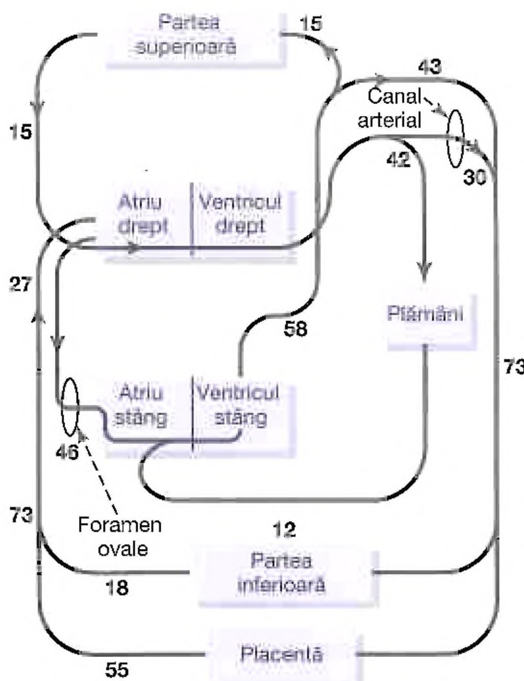


Figura 84-5. Diagrama sistemului circulator fetal care arată distribuția relativă a fluxului sanguin în diferite regiuni vasculare. Numerele reprezintă procentul din debitul total al ambilor ventriculi care ajunge într-o anumită regiune.

În primul rând, așa cum se vede în **Figura 84-4**, sângele care se întoarce de la placentă prin vena ombilicală trece prin *ductul venos*, ocolind ficatul. Ce mai mare parte a sângelui care intră în atriul drept prin vena cavă inferioară este direcționat de-a lungul peretelui posterior al atriului drept și apoi trece prin *foramen ovale* direct în atriul stâng. Astfel, sângele oxigenat ce provine de la placentă ajunge în principal în jumătatea stângă a inimii și mai puțin în cea dreaptă, fiind pompat de ventriculul stâng cu precădere în arterele capului și ale membrelor superioare.

Sângele care pătrunde în atriul drept prin vena cavă superioară este direcționat descendent, trecând prin valva tricuspidă în ventriculul drept. Acest sânge este cu precădere neoxigenat și provine de la nivelul capului fetal. După aceea este pompat de ventriculul drept în artera pulmonară și de aici, mai ales prin *canalul arterial*, în aorta descendentă, apoi străbate cele două artere ombilicale și ajunge la placentă, unde sângele neoxigenat se oxigenează.

Figura 84-5 prezintă procentele relative din cantitatea totală de sânge pompată de inimă care străbat diferitele circuite vasculare fetale. Aproximativ 55% din sângele total trece prin placentă, rămânând doar 45% pentru a iriga țesuturile fetale. În plus, în timpul vieții fetale doar 12% din volumul total de sânge trece prin plămâni, pe când imediat după naștere aproape tot sângele va străbate plămânii.

Modificările circulației fetale imediat după naștere

Modificările cele mai importante ale circulației fetale la naștere sunt prezentate în Capitolul 23, unde este tratat subiectul anomaliilor congenitale ale canalului arterial și ale foramen ovale, care pot persista la unele persoane pe tot parcursul vieții. Aceste modificări sunt descrise pe scurt în continuare.

Scăderea rezistenței vasculare pulmonare și creșterea rezistenței vasculare sistemice la naștere. Primele modificări circulatorii la naștere sunt, în primul rând, oprirea fluxului sangvin placentar extrem de bogat, ceea ce aproape va dubla rezistența vasculară sistemică. Acest lucru determină creșterea presiunii aortice precum și a presiunilor din ventriculul stâng și atriul stâng.

În al doilea rând *scade foarte mult rezistența vasculară pulmonară* ca rezultat al distensiei plămânilor la naștere. În plămânul fetal colabat, vasele sangvine sunt comprimate datorită volumului pulmonar redus. Imediat după expansiunea plămânilor, vasele de sânge nu mai sunt comprimate, iar rezistența la fluxul sangvin scade de câteva ori. De asemenea, în viața fetală hipoxia pulmonară determină o vasoconstricție tonică semnificativă a vaselor sangvine pulmonare, dar odată cu intrarea aerului în plămâni se elimină hipoxia, iar vasoconstricția este urmată de vasodilatație. Toate aceste modificări reduc rezistența la fluxul sangvin prin plămâni de până la cinci ori, urmată de *scăderea presiunii arteriale pulmonare și a presiunii din ventriculul drept și atriul drept*.

Închiderea foramen ovale. *Presiunea scăzută din atriul drept* asociată cu *presiunea crescută din atriul stâng*, care apar secundar modificărilor rezistenței în circulația pulmonară și sistemică în momentul nașterii, determină o tendință a sângelui de a curge înapoi prin foramen ovale, cu alte cuvinte din atriul stâng în atriul drept, invers față de fluxul obișnuit din timpul vieții fetale. Ca urmare, mica valvă localizată la nivelul foramen ovale, pe partea stângă a septului atrial, va închide acest orificiu, împiedicând din acest moment curgerea sângelui între cele două atrii.

La două treimi din populația umană, valva devine aderentă la foramen ovale în decurs de câteva luni sau câțiva ani, constituind o închidere permanentă. Dar chiar dacă această închidere permanentă nu se produce – afecțiune numită *foramen ovale patent* – presiunea în atriul stâng va rămâne pe tot parcursul vieții cu 2-4 mmHg mai mare decât cea din atriul drept, iar această contrapresiune menține valva închisă.

Închiderea canalului arterial. Canalul arterial (*ductus arteriosus*) se închide și el, dar din motive diferite. În primul rând, rezistența sistemică ridicată crește presiunea aortică, în timp ce rezistența pulmonară scăzută reduce presiunea în artera pulmonară. În consecință, după naștere, sângele va începe să curgă retrograd din aortă în artera pulmonară prin canalul arterial, în sens invers față de cel din viața fetală. Totuși, după numai câteva ore, peretele muscular al canalului arterial suferă o îngustare marcată, iar într-un interval de 1-8 zile contracția este de obicei suficientă pentru a opri în totalitate fluxul sangvin. Acest proces este numit *închidere funcțională* a canalului arterial. În următoarele 1-4 luni, canalul arterial se închide complet prin dezvoltarea de țesut fibros în lumenul acestuia.

Cauza închiderii canalului arterial este legată de oxigenarea crescută a sângelui care trece prin canal, precum și de pierderea efectului de relaxare vasculară exercitat de *prostaglandina E_2 (PGE_2)*. În timpul vieții fetale, presiunea parțială a oxigenului (PO_2) din sângele care trece prin canalul arterial este de numai 15-20 mmHg, dar aceasta va crește la aproximativ 100 mmHg în câteva ore de la naștere. Mai mult, diverse experimente au arătat că gradul de contracție a mușchiului neted din peretele canalului arterial depinde foarte mult de această disponibilitate a oxigenului.

La unul din câteva mii de nou-născuți canalul arterial nu se închide, iar rezultatul va fi prezența unui *canal arterial persistent*, ale cărei consecințe sunt discutate în Capitolul 23. Se consideră că lipsa închiderii canalului arterial este urmarea unei dilatări excesive produsă de prostaglandinele vasodilatatoare (în special de PGE_2) din peretele canalului. De altfel, administrarea de *indometacin*, care blochează sinteza prostaglandinelor, conduce adesea la închiderea canalului arterial.

Închiderea ductului venos. În viața fetală, sângele portal provenit din regiunea abdominală a fătului se unește cu sângele din vena ombilicală și ajunge prin *ductul venos* direct în vena cavă aflată imediat sub cord dar deasupra ficatului, pe care îl șuntează.

Imediat după naștere, fluxul de sânge care trece prin vena ombilicală se oprește, însă cea mai mare parte din sângele portal continuă să treacă prin ductul venos, și o mică parte prin canalele hepatice. Totuși, în 1-3 ore peretele muscular al ductului venos se contractă puternic și închide această cale de circulație. În consecință, presiunea venoasă portală crește de la aproape 0 la 6-10 mmHg, valoare suficientă pentru a introduce sub presiune sângele venos portal în sinusurile hepatice. Deși ductul venos rămâne rareori deschis, informațiile despre cauzele închiderii sale sunt insuficiente.

Alimentația nou-născutului

Înainte de naștere, fătul obține aproape întreaga cantitate de energie din glucoza provenită din sângele matern. După naștere, cantitatea de glucoză depozitată în organismul nou-născutului sub formă de glicogen hepatic și muscular este suficientă pentru a asigura nevoile acestuia numai timp de câteva ore. La naștere, ficatul nou-născutului este încă departe de a funcționa adecvat, ceea ce împiedică o gluconeogeneză eficientă. Din acest motiv, concentrația de glucoză în sângele nou-născutului scade frecvent în prima zi până la 30-40 mg/dl plasmă, ceea ce reprezintă sub jumătate din valoarea normală. Din fericire, există mecanisme adecvate care îi permit nou-născutului să utilizeze rezervele de lipide și proteine pentru metabolism, până când laptele matern devine disponibil, 2-3 zile mai târziu.

Probleme speciale apar frecvent asociate cu un aport insuficient de lichide al nou-născutului, deoarece rata de turnover lichidian fetal este în medie de șapte ori mai mare decât cea a adultului, iar secreția de lapte matern necesită câteva zile pentru a atinge nivelul adecvat. De obicei, greutatea nou-născutului scade cu 5-10%, uneori chiar până la 20% în primele 2-3 zile de viață. În cea mai mare parte este vorba de o pierdere de lichide și nu de substanțe solide.

Probleme funcționale speciale la nou-născut

O caracteristică importantă a nou-născutului este instabilitatea diverselor sisteme de control hormonal și neurologic. Aceasta rezultă pațial din dezvoltarea incompletă a organelor corpului dar și din din cauza faptului că sistemele de control nu s-au adaptat încă la noul tip de viață.

Sistemul respirator

Frecvența respiratorie normală a nou-născutului este de aproximativ 40 de respirații pe minut, iar volumul de aer ventilat la fiecare respirație în medie de 16 ml, rezultând un volum respirator total de 640 ml/min – de aproape două ori mai mare, raportat la greutatea corporală, față de cel al adultului. *Capacitatea reziduală funcțională a plămânilor nou-născutului este de numai jumătate din cea a adultului, raportată la greutatea corporală.* Această diferență determină scăderea și creșterea ciclică excesivă a concentrației gazelor sangvine ale nou-născutului dacă rata respiratorie devine mai lentă, deoarece aerul rezidual pulmonar este cel care reduce variațiile concentrațiilor gazelor sangvine.

Circulația

Volumul sangvin. Volumul de sânge al nou născutului imediat după naștere este în jurul valorii de 300 ml. Însă dacă fătul rămâne legat de placentă timp de câteva minute după naștere sau dacă se pensează cordonul ombilical (ceea ce determină intrarea forțată a sângelui din vasele ombilicale în circulația fetală), un supliment de sânge de 75 ml se adaugă la volumul menționat, cantitatea totală de sânge ajungând în acest caz la 375 ml. În orele care urmează, o parte din lichid trece din sângele fătului în spațiile tisulare, fapt care duce la creșterea hematocritului și revenirea volumului sangvin la valoarea normală de aproximativ 300 ml. Unii medici pediatri consideră că acest volum sangvin

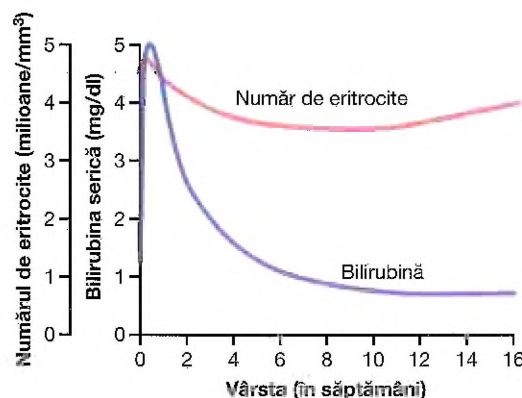


Figura 84-6. Modificările numărului de eritrocite și ale concentrației bilirubinei serice în primele 16 săptămâni de viață, cu anemia fiziologică din săptămânile 6-12 și hiperbilirubinemia fiziologică din primele 2 săptămâni de viață.

suplimentar obţinut prin pensarea cordonului ombilical poate determina un uşor edem pumonar, cu un anumit grad de disconfort respirator, dar de cele mai multe ori suplimentul de eritrocite este important pentru nou-născut.

Debitul cardiac. Debitul cardiac la nou născut este de aproximativ 500 ml/min, adică este de două ori mai mare decât cel al adultului, raportat la greutatea corpului, ca şi în cazul respiraţiei şi metabolismului general. Unii copii se nasc cu un debit cardiac extrem de redus din cauza pierderii prin hemoragie a unei mari cantităţi de sânge provenit de la placentă în momentul naşterii.

Presiunea arterială. Presiunea arterială în prima zi după naştere este în medie de 70 mmHg componenta sistolică şi de 50 mmHg componenta diastolică, după care creşte lent în următoarele câteva luni până la 90/60 mmHg. În următorii ani creşte mult mai lent, până când atinge valoarea de la adult de 115/70 mmHg în perioada de adolescenţă.

Caracteristicile sângelui. Numărul de eritrocite al nou-născutului este de aproximativ 4 milioane/mm^3. Dacă se adaugă şi sângele din cordonul ombilical, numărul de eritrocite creşte cu încă 0,5-0,75 milioane/mm^3 în primele ore de la naştere, iar numărul total de hematii va ajunge la 4,75 milioane/mm^3, aşa cum se vede în **Figura 84-6**. Totuşi ulterior, deoarece stimulul hipoxic din timpul vieţii fetale nu mai este prezent pentru a amplifica producţia de hematii, în primele săptămâni de viaţă se vor forma puţine eritrocite. Astfel, aşa cum se observă în **Figura 84-6**, numărul mediu de eritrocite scade sub 4 milioane/mm^3 până la vârsta de 6-8 săptămâni. Imediat după naştere numărul de leucocite este de aproximativ 45.000/mm^3, de cinci ori mai mare decât la adult.

Icterul neonatal şi eritroblastoza fetală. Bilirubina formată în organismul fetal poate străbate placenta, fiind eliminată în organismul matern, de unde este excretată pe cale hepatică. În schimb, imediat după naştere, singura cale de eliminare a bilirubinei nou-născutului este cea hepatică proprie; în prima săptămână de viaţă funcţia ficatului fetal este redusă, acesta neavând capacitatea de a conjuga cantităţi mari de bilirubină cu acid glucuronic pentru a le excreta apoi în bilă. În consecinţă, concentraţia plasmatică de bilirubină creşte de la valoarea normală de sub 1 mg/dl la aproximativ 5 mg/dl în primele trei zile de viaţă, după care scade către normal pe măsură ce ficatul devine funcţional. Acest efect numit *hiperbilirubinemie fiziologică* este prezentat în **Figura 84-6** şi este asociat cu un *icter* discret (îngălbenirea) al tegumentului nou-născutului şi în special al sclerei oculare care durează 1-2 săptămâni.

Totuşi, de departe, cea mai frecventă cauză patologică de icter neonatal sever este *eritroblastoza fetală* care este discutată pe larg în Capitolul 33 în legătură cu incompatibilitatea de factor Rh dintre mamă şi făt. Pe scurt, *copilul cu eritroblastoză* moşteneşte eritrocite Rh-pozitive de la tată în timp ce mama are Rh negativ. În timpul sarcinii, mama se imunizează împotriva factorului Rh pozitiv (o proteină) din celulele sangvine fetale, iar anticorpii pe care îi produce distrug eritrocitele fetale cu eliberarea unei cantităţi foarte mari de bilirubină în plasma fătului. Uneori poate surveni chiar decesul fătului din cauza lipsei unui număr adecvat de eritrocite. Înainte de introducerea terapiilor obstetricale moderne, această tulburare apărea cu o gravitate mai mare sau mai mică la 1 din 50-100 de nou-născuţi.

Echilibrul hidro-electrolitic, acido-bazic şi funcţia renală

Rata de aport şi de excreţie a lichidelor la nou-născut este de şapte ori mai mare decât cea a adultului, raportat la greutatea corporală, ceea ce sugerează că inclusiv o modificare minimă a aportului sau eliminării de lichide poate determina producerea rapidă a unor dezechilibre.

Rata metabolismului nou-născutului raportată la greutatea corporală este de asemenea de două ori mai mare decât cea a adultului, ceea ce înseamnă că se formează de două ori mai mulţi compuşi acizi decât în mod normal, acest fapt explicând tendinţa la acidoză a nou-născutului. Dezvoltarea funcţională a rinichilor nu este definitivată până la sfârşitul primei luni de viaţă. De exemplu, rinichii nou-născutului pot concentra urina numai până la o osmolalitate de 1,5 ori mai mare decât cea plasmatică, în timp ce rinichii adultului pot determina o osmolalitate de 3-4 ori mai mare decât cea plasmatică. Având în vedere dezvoltarea incompletă a rinichiului precum şi turnover-ul marcat al lichidelor şi formarea rapidă de compuşi acizi, este uşor de înţeles de ce printre cele mai mari riscuri la această vârstă se află acidoza, deshidratarea şi, mai rar, suprahidratarea.

Funcţia hepatică

În primele zile după naştere funcţia hepatică a nou-născutului poate fi deficitară, fapt evidenţiat de următoarele efecte:

1. Ficatul nou-născutului are capacitate slabă de conjugare a bilirubinei cu acid glucuronic şi prin urmare elimină doar o mică parte din bilirubina formată în primele zile de viaţă.
2. Deoarece ficatul nou-născutului nu are capacitatea de a sintetiza proteine plasmatice, concentraţia acestora scade în primele săptămâni de viaţă cu 15-20% faţă de cea de la copiii mai mari. Uneori concentraţia proteinelor plasmatice scade atât de mult, încât se dezvoltă edeme hipoproteinemice.
3. Funcţia de gluconeogeneză hepatică la nou-născut este extrem de deficitară. Ca rezultat, nivelul glicemiei la nou-născutul lipsit de aport alimentar scade la 30-40 mg/dl (aproximativ 40% din normal) iar acesta îşi va asigura necesarul energetic mai ales din depozitele de lipide, până când i se asigură o alimentaţie adecvată.
4. De asemenea, ficatul nou-născutului sintetizează de obicei cantităţi mult mai mici de factori sangvini necesari pentru coagularea normală a sângelui.

Digestia, absorbţia şi metabolizarea substanţelor nutritive; principii de nutriţie

În general capacitatea nou-născutului de a digera, absorbi şi metaboliza alimentele nu este diferită de cea a copilului mai mare cu următoarele trei excepţii:

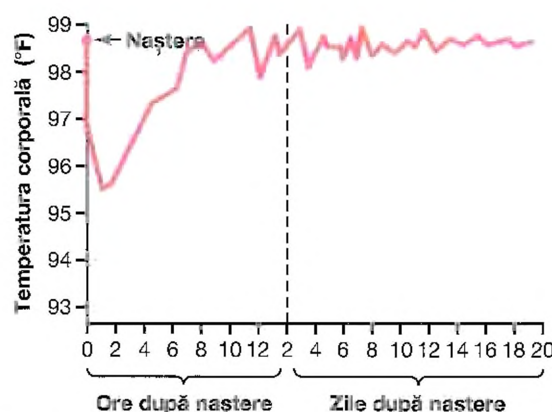


Figura 84-7. Scăderea bruscă a temperaturii corporale a nou-născutului imediat după naștere și instabilitatea acesteia în primele zile de viață.

1. *Secreția amilazei pancreatice la nou-născut este deficitară*, iar ca urmare acesta utilizează amidonul cu mai puțină eficiență decât copiii mai mari.
2. *Absorbția lipidelor din tubul digestiv este ceva mai redusă decât la copiii mai mari*. În consecință laptele cu conținut ridicat de grăsimi, cum este laptele de vacă, este adesea insuficient absorbit.
3. Deoarece funcția hepatică este deficitară, cel puțin în prima săptămână de viață, *concentrația glucozei în sânge este instabilă și are valori reduse*.

Nou-născutul are în schimb o capacitate bună de a sintetiza și depozita proteine. În cazul unei diete adecvate, se utilizează până la 90% din aminoacizii ingerați pentru a sintetiza proteinele organismului, ceea ce reprezintă un procent mult mai mare decât la adult.

Creșterea ratei metabolismului și reglarea deficitară a temperaturii corporale. Rata normală a metabolismului raportată la greutatea corporală este de aproximativ două ori mai mare la nou-născut decât la adult, fapt care explică valorile de două ori mai mari decât la adult ale debitului cardiac și ale volumului respirator pe minut.

Deoarece suprafața corporală a nou-născutului este mare în raport cu greutatea, căldura din corp se pierde rapid. Ca urmare, temperatura corporală a nou-născutului, mai ales a celui prematur, scade cu ușurință. **Figura 84-7** arată că temperatura corporală, chiar și la copilul sănătos, scade adesea cu câteva grade în primele ore după naștere, dar revine la normal în 7-10 ore. Însă mecanismele de reglare a temperaturii corporale rămân inadecvate în primele zile de viață, permițând variații mari ale temperaturii care sunt prezentate în **Figura 84-7**.

Necesarul nutrițional în primele săptămâni de viață. Dacă pe timpul sarcinii femeia a beneficiat de o alimentație corectă, la naștere nou-născutul este de obicei bine echilibrat nutrițional. În plus, tubul digestiv este complet pregătit din punct de vedere funcțional pentru digestie și absorbție, asigurând astfel toate nevoile nutritive ale copilului dacă aportul de substanțe nutritive este adecvat. Cu toate acestea, există trei probleme nutriționale specifice nou-născutului care pot apărea precoce.

Necesarul de calciu și vitamina D. Întrucât nou-născutul se află într-o etapă de mineralizare rapidă a oaselor, este necesar un aport adecvat de calciu în această perioadă. Calciul este asigurat în mod curent prin dieta lactată obișnuită. Cu toate acestea, absorbția calciului din tubul digestiv este redusă în absența vitaminei D. Din acest motiv, copiii cu deficit de vitamina D pot dezvolta în doar câteva săptămâni un rahitism sever. Acest lucru este valabil mai ales pentru copiii prematuri, deoarece tubul lor digestiv absoarbe mai puțin eficient calciul comparativ cu nou-născutul la termen.

Necesarul de fier în dietă. Dacă mama a avut o dietă cu aport adecvat de fier, depozitele hepatice ale copilului conțin de obicei suficient fier pentru a susține formarea eritrocitelor timp de 4-6 luni după naștere. În schimb, dacă aportul de fier din dieta mamei a fost insuficient, este foarte probabil ca după trei luni de la naștere copilul să dezvolte o anemie severă. Pentru a preveni acest lucru, se recomandă ca din a doua sau a treia lună de viață nou-născutul să fie hrănit cu gălbenuș de ou care conține cantități destul de mari de fier, sau să i se administreze suplimente de fier sub alte forme.

Deficitul de vitamina C la copiii mici. Acidul ascorbic (vitamina C) nu este depozitat în cantitate suficientă în țesuturile fetale, dar este necesar pentru sinteza adecvată a cartilajelor, oaselor și a altor structuri intercelulare. Totuși, o cantitate adecvată de vitamina C este asigurată în mod normal de alăptarea la sân, cu excepția cazului în care mama are o carență severă a acestei vitamine. În schimb, laptele de vacă conține doar un sfert din cantitatea de vitamina C din laptele matern. În unele cazuri, copiilor cu deficit de vitamina C li se recomandă consumul de suc de portocale sau de acid ascorbic provenit din alte surse.

Imunitatea

Nou-născutul se naște cu un grad ridicat de imunitate provenit de la mamă deoarece mulți anticorpi de natură proteică din sângele matern traversează placenta și intră în circulația fetală. În schimb, nou-născutul nu are capacitatea de a sintetiza el însuși cantități importante de anticorpi. Către sfârșitul primei luni de viață, gamaglobulinele copilului, care conțin anticorpii, scad la mai puțin de jumătate față de nivelul inițial, iar imunitatea scade corespunzător. După această perioadă sistemul imunitar al copilului începe să sintetizeze anticorpi, iar concentrația de gamaglobuline revine la normal către vârsta de 12-20 de luni.

În ciuda scăderii gamaglobulinelor la scurt timp după naștere, anticorpii dobândiți de la mamă protejează copilul timp de aproximativ 6 luni împotriva majorității bolilor infecțioase severe ale copilăriei printre care difteria, rujeola și poliomielita. Din acest motiv nu este necesară de obicei vaccinarea împotriva acestor boli înainte de vârsta de 6 luni. Totuși, anticorpii dobândiți de la mamă împotriva tusei convulsive sunt insuficienți pentru a proteja nou-născutul; de aceea, pentru siguranță, copilul va trebui vaccinat împotriva acestei afecțiuni la vârsta de o lună.

Alergia. Nou-născuții sunt rareori predispuși la alergii. Totuși, câteva luni mai târziu, atunci când încep să se sintetizeze anticorpi proprii, pot apărea stări alergice

severe, conducând deseori la eczeme grave, afectări gastrointestinale, și chiar anafilaxie. Pe măsură ce copilul crește iar imunitatea se dezvoltă, aceste manifestări alergice dispar de cele mai multe ori. Relația dintre imunitate și alergie este discutată în Capitolul 35.

Tulburări endocrine

În mod normal, sistemul endocrin al copilului mic este aproape complet dezvoltat la naștere, iar anomaliile endocrine rareori se manifestă imediat. Cu toate acestea, există câteva circumstanțe speciale în care endocrinologia sugarului este importantă:

1. Dacă femeia însărcinată cu un făt de sex feminin este tratată cu hormoni androgeni, sau dacă pe parcursul sarcinii se dezvoltă o tumoră secretantă de hormoni androgeni, copilul va suferi un grad ridicat de masculinizare a organelor sexuale, iar la naștere va prezenta o formă sau alta de *hermafroditism*.
2. Hormonii sexuali secretați de placentă și de glandele materne în timpul sarcinii determină uneori apariția secreției lactate a glandelor mamare ale nou-născutului în primele zile de viață. Ocazional sânii acestuia se pot inflama sau pot dezvolta o mastită infecțioasă.
3. Un copil născut de o mamă cu diabet zaharat netratat va avea o hipertrofie și hiperfuncție considerabilă a insulelor Langerhans pancreatice. În consecință glicemia nou-născutului poate scădea brusc sub 20 mg/dl la scurt timp după naștere. Din fericire, chiar și în acest caz, nou-născutul (spre deosebire de adult) dezvoltă rareori șoc insulinic sau comă cauzate de acest nivel redus al glucozei plasmatice. Diabetul matern de tip II este cauza cea mai frecventă de *macrosomie* (nou-născut cu greutate mare la naștere). Diabetul zaharat de tip II matern este asociat cu rezistență la efectele metabolice ale insulinei și cu creșterea compensatorie a concentrației insulinei plasmatice. Se presupune că nivelul ridicat de insulină stimulează creșterea fetală și contribuie la greutatea mare la naștere a acestor copii. De asemenea, aportul crescut de glucoză și alte substanțe nutritive către făt poate contribui la accentuarea creșterii fetale. Totuși, creșterea greutății fetale se face mai ales pe seama excesului de țesut adipos; de obicei creșterea lungimii corpului este minimă, însă unele organe pot fi mărite (*organomegalie*). Dacă mama suferă de diabet zaharat de tip I necontrolat (cauzat de lipsa secreției de insulină), creșterea fetală poate fi oprită datorită deficitelor metabolice ale mamei, iar dezvoltarea și maturarea țesuturilor nou-născutului sunt deseori afectate. De asemenea, s-a înregistrat o rată crescută a mortalității intrauterine. Inclusiv în cazul fetușilor care ajung la termen rata mortalității este mai ridicată. În două treimi cazuri, decesul sugarilor este cauzat de *sindromul de detresă respiratorie*, descris mai devreme în acest capitol.
4. În cazuri rare se nasc copii cu hipofuncție corticosuprarenală, cauzată fie de *agenezia* glandelor suprarenale, fie de *atrofia prin epuizare* care apare dacă glandele suprarenale au fost suprastimulate.
5. Dacă femeia însărcinată are hipertiroidism sau primește tratament excesiv cu hormoni tiroidieni, fătul se poate naște cu o hiposecreție temporară a glandei tiroide. Invers, dacă înainte de sarcină mama a suferit o tiroidectomie, hipofiza ei poate secreta pe parcursul sarcinii cantități ridicate de tireotropină, iar copilul se poate naște cu hipertiroidism temporar.
6. Dacă secreția de hormoni tiroidieni a fătului este absentă, acesta va prezenta dezvoltare osoasă redusă și retard mintal, afecțiune numită *cretinism nanic* și discutată în Capitolul 77.

Problemele speciale ale prematurității

Toate problemele deja menționate care apar în perioada neonatală sunt exacerbate de prematuritate. Acestea pot fi clasificate în următoarele două categorii: (1) lipsa de maturitate a anumitor sisteme și organe, și (2) instabilitatea diferitelor sisteme de reglare a homeostaziei. Din cauza acestor efecte, supraviețuirea este rară în cazul unui prematur născut cu mai mult de trei luni înainte de termen.

Dezvoltarea insuficientă a copilului prematur

Aproape toate sistemele organismului sunt imature la copilul născut prematur, iar pentru supraviețuirea acestuia sunt necesare îngrijiri speciale.

Respirația. Există o mare probabilitate ca sistemul respirator să fie incomplet dezvoltat la nou-născutul prematur. Capacitatea vitală și capacitatea reziduală funcțională a plămânilor sunt deosebit de mici raportat la dimensiunile copilului. În plus, secreția de surfactant este foarte redusă sau absentă. Prin urmare, cauza decesului este de obicei *sindromul de detresă respiratorie*. De asemenea, capacitatea reziduală funcțională scăzută a copilului prematur este frecvent asociată cu respirația periodică de tip Cheyne-Stokes.

Funcția digestivă. O altă problemă majoră a copilului prematur este ingestia și absorbția inadecvată a alimentelor. La copilul născut cu mai mult de două luni înainte de termen, mecanismele de digestie și absorbție sunt aproape întotdeauna incomplet dezvoltate. Absorbția lipidelor este atât de redusă, încât prematurul trebuie să primească o dietă săracă în grăsimi. În plus, deoarece absorbția calciului este neobișnuit de deficitară la prematur, el poate dezvolta rahitism sever înainte ca deficitul să fie recunoscut. Din acest motiv trebuie acordată o atenție deosebită aportului adecvat de calciu și vitamina D.

Funcționarea altor organe. Există și alte sisteme și organe a căror dezvoltare insuficientă provoacă frecvent probleme severe copilului prematur. Ele cuprind (1) imaturitatea ficatului determină un metabolism intermediar deficitar și tendință la hemoragii din cauza sintezei insuficiente a factorilor coagulării; (2) imaturitatea rinichilor, situație în care este afectată în special capacitatea lor de a elimina substanțele acide din organism, predispune copilul la acidoză și dezechilibre severe ale balanței hidro-electrolitice; (3) dezvoltarea insuficientă a mecanismelor de formare a elementelor figurate ale sângelui în măduva osoasă predispune la dezvoltarea rapidă a anemiei; și (4) sinteza deficitară a gamaglobulinelor în sistemul limfatic conduce adesea la apariția unor infecții severe.

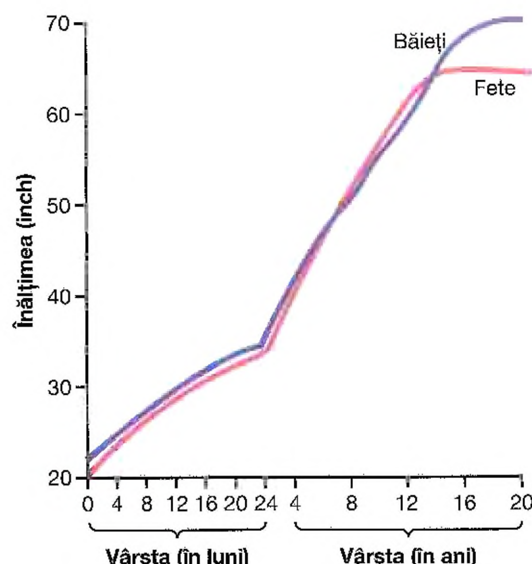


Figura 84-8. Înălțimea medie la copiii de sex masculin și feminin de la naștere până la vârsta de 20 de ani.



Figura 84-9. Dezvoltarea comportamentului la copil în primul an de viață.

Instabilitatea sistemelor de reglare a homeostaziei la nou-născutul prematur

Imaturitatea diferitelor sisteme ale organismului la copiii prematuri determină un grad ridicat de instabilitate a mecanismelor homeostatice. De exemplu, echilibrul acido-bazic poate varia îngrijorător, mai ales dacă rata aportului alimentar se modifică de la un moment la altul. Din același motiv, concentrația proteinelor plasmatice este de obicei scăzută din cauza dezvoltării insuficiente a ficatului, conducând deseori la *edeme hipoproteinemice*. Incapacitatea copilului de a-și regla concentrația ionilor de calciu poate duce la *tetanie hipocalcemică*. De asemenea, glicemia poate varia în limite foarte largi, între 20 și peste 100 mg/dl, mai ales în funcție de regularitatea meselor. Având în vedere aceste variații extreme ale mediului intern la copilul prematur, nu este de mirare că mortalitatea este ridicată la copiii născuți cu peste trei luni înainte de termen.

Instabilitatea temperaturii corporale. Una din principalele probleme ale copilului prematur este incapacitatea de a-și menține o temperatură corporală normală. Temperatura copilului prematur tinde să se apropie de cea a mediului extern. La o temperatură normală a camerei, temperatura prematurului se poate stabiliza la 34-35°C sau chiar sub 32°C. Studiile arată că menținerea temperaturii corporale sub 35,5°C este asociată cu o mortalitate crescută, ceea ce explică necesitatea utilizării obligatorii a incubatorului în tratamentul prematurității.

Pericolul de orbire asociat terapiei excesive cu oxigen la copilul prematur

Întrucât copiii prematuri prezintă frecvent detresă respiratorie, a fost deseori utilizată terapia cu oxigen pentru a trata această condiție. Totuși, utilizarea excesivă a oxigenului în tratamentul copiilor prematuri, mai ales la cei născuți foarte devreme, poate conduce la cecitate deoarece o cantitate prea mare de oxigen oprește dezvoltarea noilor vase de sânge retiniene. După oprirea terapiei cu oxigen, vasele sangvine încearcă să recupereze acest interval de timp, formându-se exploziv noi vase de sânge care invadează umoarea vitroasă, blocând propagarea luminii de la pupilă la retină. Ulterior, aceste vase sunt înlocuite de țesut fibros acolo unde ar fi trebuit să se găsească umoarea vitroasă transparentă.

Această afecțiune, cunoscută sub denumirea de *fibroplazie retrocristaliniană*, determină cecitate permanentă. Din acest motiv este deosebit de importantă evitarea tratamentului copiilor prematuri cu oxigen în concentrații ridicate. Studiile de fiziologie indică faptul că administrarea oxigenului în aerul respirat în concentrație de până la 40% este lipsită de pericole, dar unii specialiști în fiziologia copilului consideră că numai o concentrație normală a oxigenului în aerul respirat este cu adevărat sigură.

Creșterea și dezvoltarea copilului

Problemele fiziologice principale ale perioadei perinatale sunt legate mai ales de nevoile metabolice speciale care asigură creșterea și care au fost prezentate pe larg în capitolele privind metabolismul și endocrinologia din acest volum.

Figura 84-8 prezintă modificările înălțimii la copiii de sex masculin și feminin de la naștere până la vârsta de 20 de ani. Trebuie remarcat că aceste modificări ale înălțimii evoluează paralel până la sfârșitul primei decade de viață. Între 11 și 13 ani încep să se producă hormonii estrogeni la fete, iar aceștia determină creșterea rapidă în înălțime dar și închiderea precoce a cartilajelor oaselor lungi în jurul vârstei de 14-16 ani, astfel încât creșterea în înălțime se oprește. În schimb, efectul testosteronului la băieți determină creșterea suplimentară a acestora în înălțime la

vârste ușor mai mari – în special între 13-17 ani. Ca atare, băieții prezintă o creștere mai prelungită datorită întârzierii unirii epifizelor, astfel încât înălțimea lor finală este considerabil mai mare decât la fete.

Etapele dezvoltării comportamentului

Dezvoltarea comportamentului este legată mai ales de maturitatea sistemului nervos. Este dificil de diferențiat maturitatea sistemului nervos determinată de maturarea structurilor anatomice, de cea produsă prin învățare. Studiile anatomice arată că anumite tracturi principale ale sistemului nervos nu sunt complet mielinizate decât la sfârșitul primului an de viață. Din acest motiv se afirmă frecvent că sistemul nervos nu este complet funcțional la naștere. Cortexul cerebral și funcțiile sale asociate, cum ar fi vederea, au nevoie se pare de mai multe luni după naștere pentru a atinge dezvoltarea funcțională completă.

La naștere, greutatea creierului nou-născutului este de numai 26% din cea a adultului, iar acest procent ajunge la 55% la vârsta de un an, atingând dimensiunile de la adult la sfârșitul celui de-al doilea an de viață. Acest proces este asociat și cu închiderea fontanelelor și a suturilor craniului, care permite o creștere suplimentară a creierului de maxim 20% după vârsta de 2 ani. **Figura 84-9** ilustrează un grafic al dezvoltării normale a copilului în primul an de viață. Pentru evaluarea clinică a dezvoltării psihice și comportamentale a copilului se compară acest grafic al dezvoltării normale cu evoluția propriu-zisă a copilului.

Bibliografie

Brew N, Walker D, Wong FY: Cerebral vascular regulation and brain injury in preterm infants. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 306:R773, 2014.

Coceani F, Baragatti B: Mechanisms for ductus arteriosus closure. Semin Perinatol 36:92, 2012.

Forhead AJ, Fowden AL: Thyroid hormones in fetal growth and prepartum maturation. J Endocrinol 221:R87, 2014.

Fowden AL, Giussani DA, Forhead AJ: Intrauterine programming of physiological systems: causes and consequences. Physiology (Bethesda) 21:29, 2006.

Gao Y, Raj JU: Regulation of the pulmonary circulation in the fetus and newborn. Physiol Rev 90:1291, 2010.

Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C, Thornburg KL: Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. N Engl J Med 359:61, 2008.

Grijalva J, Vakili K: Neonatal liver physiology. Semin Pediatr Surg 22:185, 2013.

Hilaire G, Duron B: Maturation of the mammalian respiratory system. Physiol Rev 79:325, 1999.

Hines MH: Neonatal cardiovascular physiology. Semin Pediatr Surg 22:174, 2013.

Johnson MH: Functional brain development in humans. Nat Rev Neurosci 2:475, 2001.

Kugelman A, Colin AA: Late preterm infants: near term but still in a critical developmental time period. Pediatrics 132:741, 2013.

Luyckx VA, Bertram JF, Brenner BM, et al: Effect of fetal and child health on kidney development and long-term risk of hypertension and kidney disease. Lancet 382:273, 2013.

Muglia LJ, Katz M: The enigma of spontaneous preterm birth. N Engl J Med 362:529, 2010.

Osol G, Mandala M: Maternal uterine vascular remodeling during pregnancy. Physiology (Bethesda) 24:58, 2009.

Palinski W: Effect of maternal cardiovascular conditions and risk factors on offspring cardiovascular disease. Circulation 129:2066, 2014.

Raju TN: Developmental physiology of late and moderate prematurity. Semin Fetal Neonatal Med 17:126, 2012.

Salmaso N, Jablonska B, Scafidi J, et al: Neurobiology of premature brain injury. Nat Neurosci 17:341, 2014.

Sferruzzi-Perri AN, Vaughan OR, Forhead AJ, Fowden AL: Hormonal and nutritional drivers of intrauterine growth. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 16:298, 2013.

Sulemanji M, Vakili K: Neonatal renal physiology. Semin Pediatr Surg 22:195, 2013.

PARTEA

XV

Fiziologie sportivă

CUPRINS

Fiziologie sportivă

Sunt puține tipurile de stres la care este expus organismul și care se pot compara cu tipurile de stres extrem pe care le presupune efortul fizic intens. De fapt, dacă anumite eforturi fizice extreme ar fi continuate pentru perioade de timp moderate, acestea ar putea deveni letale. De aceea, fiziologia sportivă reprezintă, în principal, o discuție despre limitele maxime până la care anumite mecanisme corporale pot fi împinse. Pentru a da un exemplu simplu: în cazul unei persoane cu febră extrem de ridicată, aproape de nivelul letal, metabolismul corporal crește cu aproximativ 100% față de valoarea normală. Prin comparație, metabolismul corporal în timpul unui maraton poate crește cu 2000% față de valoarea normală.

Sportivele și sportivii

Cele mai multe date cantitative prezentate în acest capitol se referă la sportivul tânăr de sex masculin, nu pentru că se dorește cunoașterea strict a acestor valori, ci pentru că doar în cazul sportivilor de sex masculin s-au putut efectua măsurători relativ complete. Totuși, pentru măsurătorile efectuate în cazul sportivelor sunt valabile aproximativ aceleași principii fiziologice de bază, cu excepția dimensiunilor cantitative apărute ca urmare a deosebirilor în ceea ce privește dimensiunile corpului, structura corpului și prezența sau absența testosteronului, hormonul sexual masculin.

În general, majoritatea valorilor cantitative pentru sportive – cum ar fi forța musculară, ventilația pulmonară și debitul cardiac, toate acestea depinzând în principal de masa musculară – reprezintă între două treimi și trei sferturi din valorile înregistrate la sportivi. Dacă se face raportarea forței la centimetru pătrat suprafață de secțiune, musculatura sportivelor poate atinge aproape aceeași forță maximală de contracție ca în cazul sportivilor – între 3 și 4 kg/cm². Prin urmare, majoritatea diferențelor de randament muscular global rezidă în procentul suplimentar de musculatură la sexul masculin, produs de diferențele endocrine care vor fi discutate ulterior.

Posibilitățile de realizare a performanței fizice la sexul feminin comparativ cu sexul masculin sunt ilustrate de vitezele relative înregistrate într-o cursă maraton. Într-un studiu recent, viteza celei mai bune sportive a fost cu 11 procente mai mică decât viteza celui mai bun sportiv. În alte cazuri însă, sportivele au reușit recorduri mai bune decât sportivii – de exemplu, în cazul cursei de înot dus-întors de traversare a Canalului Englez, unde surplusul lipidic pare avantajos sub aspectul termoizolării, al flotabilității și al surplusului energetic pe termen lung.

Testosteronul, secretat de către testicule, are un puternic *efect anabolizant* producând creșterea semnificativă a depozitelor proteice la oricare nivel în organism, dar mai ales la nivelul mușchilor. De fapt, chiar și un bărbat care nu practică decât o modestă activitate fizică, dar care posedă un nivel normal de testosteron, va dezvolta o musculatură cu 40% mai mare comparativ cu o femeie care nu beneficiază de avantajul testosteronului.

Estrogenul, hormonul sexual feminin, este probabil răspunzător pentru unele diferențe dintre performanța fizică feminină și masculină, deși nu în aceeași măsură ca și testosteronul. Estrogenul stimulează formarea depozitelor adipoase la femeie, în special la nivelul sânilor, al coapselor și al țesutului subcutanat. Acesta reprezintă, cel puțin parțial, motivul pentru care depozitele adipoase ale unei femei obișnuite, nesportive, reprezintă aproximativ 27% din greutatea corporală, spre deosebire de un bărbat obișnuit, nesportiv, a cărui adipozitate reprezintă numai 15% din greutatea corporală. Parțial, acest lucru reprezintă un dezavantaj sub aspectul performanței sportive în competițiile în care performanța depinde de viteză sau de raportul dintre forța musculară totală a corpului și greutatea corporală.

Mușchii și efortul fizic sportiv

Forța, puterea și rezistența musculară

Factorul esențial care condiționează reușita în competițiile sportive este reprezentat de performanța mușchilor – forța pe care o pot produce atunci când este necesar, puterea la care ajung în derularea efortului fizic și durata de timp în care își pot continua activitatea.

Forța musculară este determinată în principal de mărime, *forța contractilă maximală situându-se între 3 și 4 kg/cm²* suprafață de secțiune transversală a unui mușchi. Astfel, în cazul unui bărbat cu niveluri mari de testosteron sau cu masă musculară crescută printr-un program de antrenament fizic, forța musculară va fi mărită corespunzător.

Pentru a ilustra forța musculară, un ridicător de greutăți de primă clasă poate avea un mușchi cvadriceps cu suprafață de secțiune transversală de 150 cm². Aceasta s-ar traduce printr-o forță contractilă de 525 kg (sau 1155 pounds [livre]), forță aplicată în întregime la nivelul

tendonului patelar. Prin urmare, este ușor de înțeles modul în care acest tendon poate fi uneori rupt sau chiar smuls din inserția lui la nivelul tibiei, sub genunchi. De asemenea, când se produc astfel de forțe în tendoanele care acoperă o articulație, forțe similare acționează și asupra suprafețelor articulare și chiar asupra ligamentelor articulare, generând efecte precum dislocările de cartilaje articulare, fracturi periarticulare prin compresie și rupturi ligamentare.

Forța musculară de susținere este cu aproximativ 40% mai mare decât forța contractilă. Altfel spus, dacă un mușchi este contractat deja și se încearcă întinderea acestuia cu o forță suplimentară, așa cum se întâmplă în cazul aterizării după execuția unei sărituri, este necesară o forță cu 40% mai mare decât forța necesară contracției prin scurtarea mușchiului. Prin urmare, forța de 525 kg calculată anterior pentru tendonul patelar în timpul contracției musculare devine 735 kg (1617 pounds) în cursul contracțiilor de susținere. Acest lucru complică aspectele privitoare la tendoane, articulații și ligamente. Se poate produce chiar ruptură musculară internă. De fapt, întinderea forțată a unui mușchi contractat maximal reprezintă una dintre cele mai sigure modalități de a provoca febră musculară.

Lucrul mecanic al unui mușchi reprezintă cuantumul forței depuse de mușchiul respectiv înmulțit cu distanța pe care este exercitată forța. *Puterea* contracției musculare diferă de forța musculară deoarece puterea reprezintă măsura întregului efort depus de un mușchi într-o anumită perioadă de timp. Puterea este prin urmare determinată nu doar de forța contracției musculare ci și de *distanța de contracție* și de *numărul contracțiilor în fiecare minut*. În general, puterea musculară se măsoară în *kilogram-metri (kg-m) pe minut*. Altfel spus, un mușchi care poate ridica 1 kg la o înălțime de 1 m sau care poate deplasa lateral un obiect împotriva unei forțe de 1 kg pe o distanță de 1 m în decurs de 1 minut are o putere de 1 kg-m/min. Puterea maximală a tuturor mușchilor corpului unui sportiv bine antrenat ai cărui mușchi conlucrează este aproximativ următoarea:

	kg-m/min
Primele 8-10 secunde	7000
Următorul minut	4000
Următoarele 30 de minute	1700

Astfel, este evident că o persoană poate depune eforturi de putere extremă perioade scurte de timp, cum ar fi în timpul unei curse pe 100 de metri care este încheiată în 10 secunde, în timp ce pentru evenimentele solicitante pe termen lung puterea depusă de mușchi este abia un sfert din descărcarea de putere înregistrată inițial.

Acest lucru nu înseamnă că performanța sportivă este de patru ori mai mare inițial decât în următoarele 30 de minute, deoarece *eficiența* traducerii puterii musculare în performanță sportivă se petrece de regulă mult mai puțin în urma activității rapide comparativ cu activitatea mai puțin rapidă dar susținută. Astfel, viteza înregistrată într-o cursă pe 100 de metri este de numai 1,75 ori mai mare decât viteza unei curse de 30 de minute, în pofida faptului că puterea musculară pe termen scurt este de patru ori mai mare decât puterea pe termen lung.

O altă măsură a performanței musculare este reprezentată de *rezistență*. Aceasta depinde în mare parte de suportul nutritiv al mușchiului – cel mai mult de cantitatea de glicogen stocată în mușchi în perioada premergătoare efortului fizic. O persoană cu dietă bogată în carbohidrați stochează în mușchi mult mai mult glicogen decât o persoană cu o dietă mixtă sau bogată în lipide. De aceea, rezistența este semnificativ crescută de o dietă bogată în carbohidrați. Când sportivii aleargă cu viteze specifice cursei maraton, rezistența lor (măsurată de la momentul începerii cursei până la epuizarea lor completă) este exprimată cu aproximație după cum urmează:

	Minutes
Dietă bogată în carbohidrați	240
Dietă mixtă	120
Dietă bogată în grăsimi	85

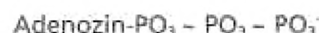
Cantitățile de glicogen stocate în mușchi înaintea începerii cursei explică aceste diferențe. Cantitățile stocate sunt exprimate cu aproximație după cum urmează:

	g/kg Muscle
Dietă bogată în carbohidrați	40
Dietă mixtă	20
Dietă bogată în grăsimi	6

Sistemele metabolice ale mușchiului în condiții de efort fizic sportiv

În mușchi există aceleași sisteme metabolice de bază ca în oricare altă parte a corpului; acestea sunt discutate în detaliu în Capitolele 68-74. Totuși, determinările cantitative ale activității a trei sisteme metabolice sunt extrem de importante pentru înțelegerea limitelor activității fizice. Aceste sisteme sunt: (1) *sistemul fosfocreatină-creatină*, (2) *sistemul glicogen-acid lactic*, și (3) *sistemul aerob*.

Adenozin trifosfatul. Sursa energetică utilizată de fapt în contracția musculară este reprezentată de adenozin trifosfat (ATP), care are următoarea formulă:



$$\text{Adenozin-}PO_3 \sim PO_3 \sim PO_3^-$$

Legăturile care atașează de moleculă ultimii doi radicali fosfat, desemnate prin simbolul ~, sunt *legături fosfat cu valoare energetică mare* sau *legături fosfatmacroergice*. Fiecare dintre aceste legături înmagazinează 7300 calorii de energie per mol de ATP în condiții standard (și chiar mai mult decât această valoare în condiții fiziologice, aspecte detaliate în Capitolul 68). Prin urmare, când este îndepărtat un radical fosfat, este eliberată o cantitate de 7300 calorii de energie necesară procesului contractil muscular. Ulterior, când este îndepărtat al doilea radical fosfat, o cantitate de încă 7300 calorii de energie devine disponibilă. Îndepărtarea primului radical fosfat transformă ATP-ul în *adenozin difosfat* (ADP), iar îndepărtarea celui de-al doilea fosfat transformă ADP-ul în *adenozin monofosfat* (AMP).

Cantitatea de ATP prezentă în mușchi, chiar în cazul unui sportiv bine antrenat, este suficientă pentru a susține o putere musculară maximală timp de numai aproximativ

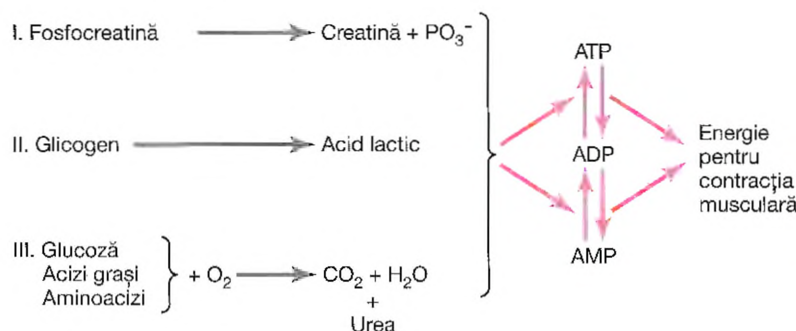


Figura 85-1. Sistemele metabolice importante care asigură energia necesară contracției musculare.

3 secunde, suficientă probabil pentru a parcurge jumătate dintr-o cursă de 50 de metri. De aceea, cu excepția câtorva secunde o dată, este esențială producerea continuă de ATP nou, chiar în cursul desfășurării unor competiții sportive de scurtă durată. **Figura 85-1** prezintă sistemul metabolic global, indicând degradarea ATP-ului în ADP și apoi în AMP, și degajarea de energie necesară contracției musculare. Partea stângă ilustrează cele trei sisteme metabolice care asigură aprovizionarea continuă cu ATP a fibrelor musculare.

Sistemul fosfocreatină-creatină

Fosfocreatina (numită și *creatin fosfat*) reprezintă un alt compus chimic care conține o legătură fosfatmacroergică, având următoarea formulă:



Acest compus poate fi descompus în *creatină* și *ion fosfat*, după cum reiese din partea stângă a **Figurii 85-1**, și astfel degajează cantități mari de energie. De fapt, legătura fosfatmacroergică a fosfocreatinei conține mai multă energie decât legătura ATP-ului, adică 10.300 calorii per mol în comparație cu 7300. De aceea, fosfocreatina poate asigura energie necesară refacerii legăturii fosfatmacroergice a ATP-ului. Mai mult, majoritatea celulelor musculare prezintă de două până la patru ori mai multă fosfocreatină decât ATP.

O caracteristică aparte a transferului energetic de la fosfocreatină la ATP este faptul că se petrece într-o fracțiune de secundă. Prin urmare, toată energia stocată în fosfocreatina musculară este aproape imediat disponibilă pentru contracția musculară, la fel ca energia stocată în ATP.

Cantitățile de ATP celular și fosfocreatină celulară constituie împreună așa-numitul *sistem energetic al fosfagenului*. Aceste cantități pot susține împreună o putere musculară maximală timp de 8-10 secunde, aproape suficient pentru o cursă de 100 de metri. *Deci, energia din sistemul fosfagenului este utilizată pentru descărcări maximale scurte de putere musculară.*

Sistemul glicogen-acid lactic. Glicogenul stocat în mușchi poate fi scindat în glucoză, iar glucoza poate fi folosită ulterior pentru producerea de energie. Etapa inițială a acestui proces, numită *glicoliză*, are loc în lipsa oxigenului și, prin urmare, este numită *metabolism anaerob* (a se vedea Capitolul 68). În timpul glicolizei, fiecare moleculă de glucoză este scindată în două *molecule de acid piruvic*, și energia degajată este utilizată pentru a forma patru molecule de ATP din fiecare moleculă de glucoză, după cum se precizează în Capitolul 68. În mod obișnuit, acidul piruvic pătrunde în mitocondriile celulelor musculare și reacționează cu oxigenul formând molecule de ATP suplimentare. Totuși, când nu există oxigen suficient în această etapă secundară (etapa oxidativă) a metabolismului glucozei, cea mai mare parte a acidului piruvic este convertită în *acid lactic* care difuzează în exteriorul celulelor musculare în lichidul interstițial și în sânge. Așadar, o mare parte a glicogenului muscular este transformată în acid lactic și astfel sunt produse cantități considerabile de ATP fără consum de oxigen.

Altă caracteristică a sistemului glicogen-acid lactic constă în posibilitatea sintezei moleculelor de ATP de aproximativ 2,5 ori mai rapid decât prin mecanismul oxidativ al mitocondriilor. De aceea, când sunt necesare cantități mari de ATP pentru perioade scurte sau intermediare de contracție musculară, mecanismul glicolizei anaerobe poate fi folosit ca sursă rapidă de energie. Acesta este, totuși, de două ori mai lent comparativ cu sistemul fosfagenului. În condiții optime, sistemul glicogen-acid lactic poate susține 1,3-1,6 minute de activitate musculară maximală adițional la cele 8-10 secunde susținute de sistemul fosfagenului, deși puterea musculară este relativ mai redusă.

Sistemul aerob. Sistemul aerob constă în oxidarea principiilor alimentare la nivel mitocondrial în scopul producerii de energie. Cu alte cuvinte, după cum reiese din partea stângă a **Figurii 85-1**, glucoza, acizii grași și aminoacizii alimentari – după o prelucrare intermediară – se combină cu oxigenul eliberând cantități foarte mari de energie utilizate pentru transformarea AMP-ului și a ADP-ului în ATP, după cum se precizează în Capitolul 68.

Comparând mecanismul aerob al producerii de energie cu sistemul glicogen-acid lactic și sistemul fosfagenului, *ratele maximale relative ale producției energetice* exprimate în moli de ATP produși pe minut sunt descrise în cele ce urmează:

	Moli de ATP/min
Sistemul fosfagenului	4
Sistemul glicogen-acid lactic	2,5
Sistemul aerob	1

Tabelul 85-1 Sisteme energetice utilizate în diferite tipuri de activități sportive

Sistemul fosfagenului, aproape în exclusivitate
Cursa pe 100 de metri
Săritura
Ridicarea greutăților
Scufundările acvatice
Curse fotbalistice
Tur de teren de baseball
Sistemul fosfagenului și sistemul glicogen-acid lactic
Cursa pe 200 de metri
Baschet
Curse de hockey pe gheață
Sistemul glicogen-acid lactic, în principal
Cursa pe 400 de metri
Înot 100 de metri
Tenis
Fotbal american
Sistemul glicogen-acid lactic și sistemul aerob
Cursa pe 800 de metri
Înot 200 de metri
Patinaj 1500 de metri
Box
Vâsle 2000 de metri
Alergare 1500 de metri
Alergare 1 milă (1609,3 metri)
Înot 400 de metri
Sistemul aerob
Patinaj 10.000 de metri
Schi pe traseu (cross-country)
Cursă maraton (42,2 km [26,2 mile])
Jogging

Comparând aceleași sisteme sub aspectul rezistenței, valorile relative sunt:

	Timp
Sistemul fosfagenului	8-10 secunde
Sistemul glicogen-acid lactic	1,3-1,6 minute
Sistemul aerob	Nelimitat (cât timp există rezerve nutritive)

Astfel, se poate înțelege că sistemul fosfagenului este cel folosit de către mușchi în descărcările energetice de câteva secunde, iar sistemul aerob este utilizat în activitatea sportivă prelungită. Sistemul glicogen-acid lactic se situează la mijloc, fiind deosebit de important în furnizarea de energie suplimentară în timpul curselor intermediare pe 200-800 de metri.

Care sunt sistemele energetice utilizate în fiecare din diferitele tipuri de activități sportive? Luând în considerare intensitatea și durata unei activități sportive, se poate estima îndeaproape care sunt sistemele energetice folosite în fiecare tip de activitate sportivă, după cum sunt prezentate în **Tabelul 85-1**.

Refacerea sistemelor metabolice musculare după un efort fizic sportiv. În același mod în care energia fosfocreatinei poate fi folosită pentru sinteza ATP-ului, și

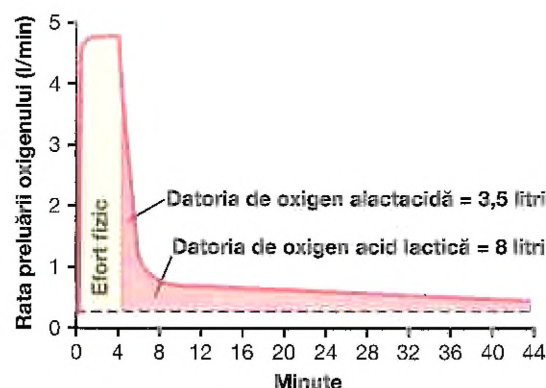


Figura 85-2. Rata asimilării oxigenului la nivel pulmonar în cadrul unui efort fizic maximal cu durată de 4 minute și apoi timp de încă 40 de minute după finalizarea efortului fizic. Această figură ilustrează principiul *datoriei de oxigen*.

energia sistemului glicogen-acid lactic poate fi utilizată atât în sinteza fosfocreatinei cât și în cea a ATP-ului. Ulterior, energia din metabolismul oxidativ al sistemului aerob poate fi folosită pentru refacerea tuturor celorlalte sisteme energetice – ATP-ul, fosfocreatina și sistemul glicogen-acid lactic.

Refacerea sistemului acidului lactic înseamnă în principal îndepărtarea excesului de acid lactic care s-a acumulat în toate lichidele corpului. Acest eveniment este deosebit de important deoarece *acidul lactic determină oboseală extremă*. Când sunt disponibile cantități adecvate de energie pe calea metabolismului oxidativ, îndepărtarea acidului lactic se face în două moduri: (1) o mică parte este transformată în acid piruvic și metabolizată oxidativ de către toate țesuturile corpului; (2) restul de acid lactic este reconvertit în glucoză în principal la nivelul ficatului, iar glucoza este la rândul ei folosită pentru refacerea depozitelor musculare de glicogen.

Refacerea sistemului aerob după un efort fizic sportiv. Încă din etapele inițiale ale unui efort fizic sportiv, o parte a energiei aerobe este epuizată. Acest lucru se produce din cauza următoarelor două fenomene: (1) așa-numita *datorie de oxigen* și (2) *depleția rezervelor musculare de glicogen*.

Datoria de oxigen. În mod normal, organismul conține stocuri de aproximativ 2 litri de oxigen care poate fi folosit de către metabolismul aerob chiar fără a inspira oxigen nou. Aceste stocuri de oxigen constau din: (1) 0,5 litri în aerul din plămâni, (2) 0,25 litri dizolvat în lichidele corpului, (3) 1 litru combinat cu hemoglobina din sânge, și (4) 0,3 litri stocat în fibrele musculare, combinat în principal cu mioglobina, o substanță chimică ce leagă oxigenul similar hemoglobinei.

În efortul fizic intens, aproape tot oxigenul stocat este consumat în decursul unui minut în cadrul metabolismului aerob. Apoi, după încheierea efortului, rezervele de oxigen trebuie refăcute prin inhalarea unor cantități suplimentare de oxigen, peste necesarul normal. În plus, aproape 9 litri de oxigen sunt consumați pentru refacerea sistemului fosfagenului și a sistemului acidului lactic. Toată această cantitate de oxigen care trebuie "restituită", adică aproximativ 11,5 litri, se numește *datorie de oxigen*.

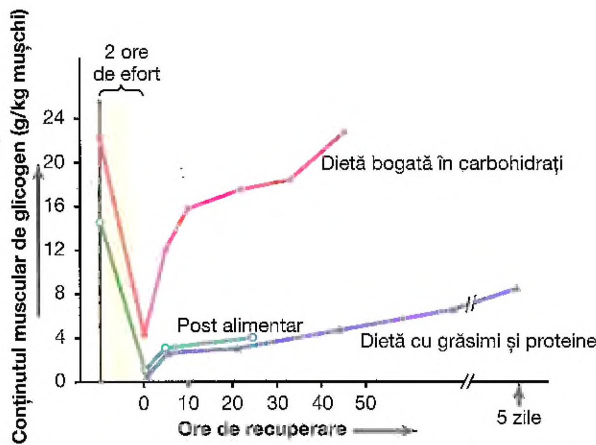


Figura 85-3. Efectul dietei asupra ratei de refacere a glicogenului muscular după un efort fizic prelungit. (Reprodus după *Fox EL: Sports Physiology. Philadelphia: Saunders College Publishing, 1979.)*

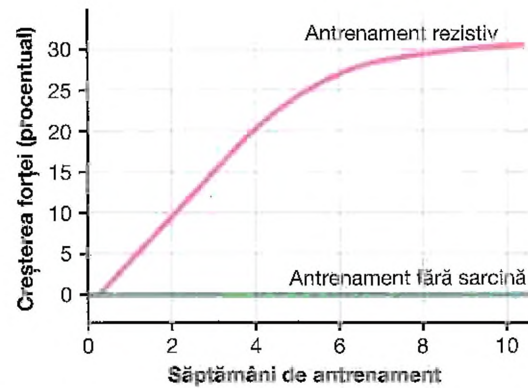


Figura 85-5. Efectul estimativ al antrenamentului rezistiv optim asupra creșterii forței musculare în decursul unei perioade de antrenament de 10 săptămâni.

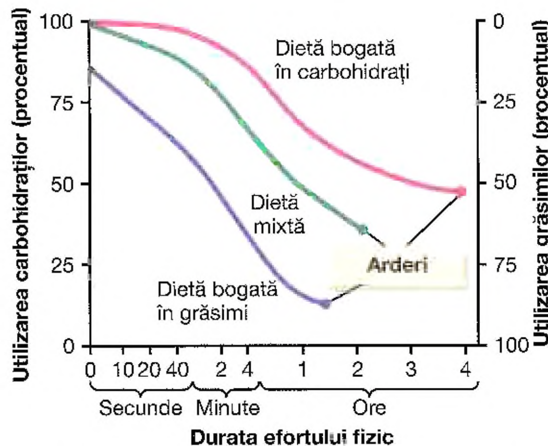


Figura 85-4. Efectul duratei efortului fizic precum și al tipului de dietă asupra procentelor de carbohidrați sau lipide utilizate în scop energetic la nivel muscular. (Datele provin din *Fox EL: Sports Physiology. Philadelphia: Saunders College Publishing, 1979.)*

Figura 85-2 ilustrează principiul datoriei de oxigen. În decursul primelor 4 minute are loc un efort fizic intens, iar rata asimilării oxigenului crește de cel puțin 15 ori. Ulterior, chiar după finalizarea efortului, asimilarea de oxigen rămâne tot la valori mai mari decât normalul, inițial la valori foarte mari corespunzătoare refacerii sistemului fosfagenului și restituirii stocurilor de oxigen consumate în cadrul datoriei de oxigen, iar ulterior, timp de încă 40 de minute, la valori mai scăzute corespunzătoare eliminării acidului lactic. Porțiunea inițială a datoriei de oxigen se numește *datoria de oxigen alactacidă*, având o valoare de aproximativ 3,5 litri. Ultima porțiune se numește *datoria de oxigen acid-lactică* și are valoarea de aproximativ 8 litri.

Refacerea glicogenului muscular. Refacerea rezervelor de glicogen muscular în urma unui efort fizic epuizant nu este un lucru facil. Acest proces necesită zile și nu câteva secunde sau minute sau ore cum se întâmplă în cazul refacerii sistemului fosfagenului și a sistemului acidului lactic. **Figura 85-3** prezintă acest proces de refacere în trei situații distincte: în primul rând, în cazul subiecților cu dietă bogată în carbohidrați; în al doilea rând, în cazul subiecților cu dietă bogată în lipide și proteine; și în al treilea rând, în absența aportului alimentar. Trebuie remarcat că în cazul dietei bogate în carbohidrați, refacerea completă se produce în aproximativ 2 zile. În schimb, subiecții cu dietă bogată în lipide, proteine sau care nu primesc niciun fel de alimente, prezintă un ritm lent de refacere a rezervelor, uneori chiar după 5 zile. Concluziile acestei comparații sunt: (1) este foarte important ca un sportiv să beneficieze de o dietă bogată în carbohidrați înaintea unei competiții sportive extrem de solicitante și (2) se recomandă neparticiparea la eforturi fizice epuizante pe o perioadă de 48 de ore înaintea competiției respective.

Substanțele nutritive consumate în cadrul activității musculare

Pe lângă utilizarea extensivă a carbohidraților de către musculatura în activitate, mai ales în etapele inițiale ale efortului fizic, mușchii folosesc în scop energetic și cantități mari de lipide sub formă de *acizi grași* și *acid acetoacetic* (a se vedea Capitolul 69) și într-o măsură mai mică proteine sub formă de *aminoacizi*. De fapt, chiar și în cele mai bune condiții, în competițiile sportive de rezistență care durează mai mult de 4-5 ore, rezervele musculare de glicogen sunt aproape complet consumate și utilitatea lor energetică în contracția musculară se reduce semnificativ. În schimb, asigurarea necesarului energetic muscular depinde acum de alte surse, în special de lipide.

Figura 85-4 prezintă estimările utilizării relative a carbohidraților și a lipidelor în scop energetic în efortul fizic intens și prelungit în trei situații diferite din punct de vedere al aportului alimentar: dietă bogată în carbohidrați, dietă mixtă și dietă bogată în lipide. Trebuie remarcat faptul că energia este obținută în principal din carbohidrați în timpul primelor secunde sau minute ale efortului fizic, însă în perioada de extenuare, 60-85% din energie este obținută din lipide și nu din carbohidrați.

Nu toată energia derivată din carbohidrați provine din depozitele *musculare* de glicogen. De fapt, glicogenul este depozitat și în *ficat* în cantități aproape egale celor din mușchi, acesta putând fi eliberat în sânge sub formă de glucoză, care va fi preluată ulterior de mușchi și folosită ca sursă de energie. În plus, soluțiile de glucoză ingerate de

un sportiv în timpul desfășurării unui eveniment competițional pot acoperi 30-40% din necesarul energetic al eforturilor fizice prelungite, cum se întâmplă în cazul curselor maraton.

Prin urmare, dacă există glicogen muscular și glucoză sangvină, ambele constituie substanțele nutritive consumate electiv ca surse energetice pentru activitatea musculară intensă. Chiar și așa, în cazul unei activități sportive de rezistență pe termen lung, lipidele pot acoperi mai mult de 50% din necesarul energetic după primele 3-4 ore.

Efectul antrenamentului sportiv asupra mușchilor și asupra performanței musculare

Importanța antrenamentului de rezistență maximală. Unul dintre principiile de bază ale dezvoltării musculare în cadrul antrenamentului sportiv este următorul: forța mușchilor care nu lucrează împotriva unei greutăți, chiar dacă sunt activi ore în șir, crește foarte puțin. La extrema opusă, mușchii care se contractă cu mai mult de 50% din forța contractilă maximală vor dezvolta rapid forță musculară chiar dacă respectivele contracții sunt efectuate de numai câteva ori pe zi. Folosind acest principiu, experimentele vizând dezvoltarea musculară au indicat că *șase contracții musculare maximale efectuate în seturi de câte trei timp de 3 zile pe săptămână produc o creștere optimă a forței musculare fără a genera oboseală musculară cronică.*

Curba superioară din **Figura 85-5** reflectă estimarea creșterii procentuale a forței care poate fi atinsă în urma acestui program de antrenament rezistiv de către o persoană neantrenată anterior, demonstrând că forța musculară crește cu aproximativ 30% în timpul primelor 6-8 săptămâni, după care rămâne în platou. Alături de creșterea forței musculare se produce și o creștere procentuală a masei musculare, proces numit *hipertrofie musculară*.

La vârste înaintate multe persoane devin atât de sedentare, încât atrofia musculară este foarte pronunțată. În astfel de cazuri, antrenamentul produce deseori creșterea forței musculare cu mai mult de 100%.

Hipertrofia musculară. Dimensiunea medie a musculaturii este în mare măsură condiționată atât ereditar cât și de către secreția de testosteron, care în cazul bărbaților determină dezvoltarea unei musculaturi mai voluminoase decât în cazul femeilor. Însă prin antrenament mușchii se pot hipertrofia cu aproximativ 30-60%. Cea mai mare parte a acestei hipertrofieri apare ca urmare a creșterii diametrului fibrelor musculare, și nu în urma creșterii numărului de fibre. Acest fapt nu este probabil în întregime adevărat, deoarece se presupune că fibrele musculare extrem de mari se clivează pe linie mediană pe toată lungimea lor, generând fibre complet noi și producând astfel creșterea ușoară a numărului de fibre.

Modificările care apar în interiorul fibrelor musculare hipertrofiate cuprind: (1) creșterea numărului de miofibrile direct proporțional cu gradul hipertrofiei; (2) creșterea cu până la 120% a enzimelor mitocondriale; (3) creșterea cu 60-80% a componentelor sistemului metabolic al fosfagenului, incluzând atât ATP cât și fosfocreatina; (4) creșterea cu până la 50% a depozitelor de glicogen; și (5) creșterea cu până la 75-100% a depozitelor de trigliceride (lipide). Datorită tuturor acestor modificări cresc posibilitățile sistemelor metabolice anaerob și aerob, în special creșterea ratei oxidative maxime și a eficienței sistemului metabolic oxidativ cu până la 45%.

Fibre musculare rapide și lente. În cazul ființei umane, toți mușchii conțin *fibre musculare rapide* și *lente* în procente variabile. De exemplu, mușchiul gastrocnemian are o preponderență marcată a fibrelor rapide, ceea ce îi conferă posibilitatea efectuării unor contracții puternice și rapide de tipul celor utilizate în sărituri. În contrast, mușchiul solear are o preponderență marcată a fibrelor musculare lente și, de aceea, este folosit mai ales în activitatea musculară prelungită a gambei.

Diferențele esențiale dintre fibrele musculare rapide și cele lente sunt următoarele:

1. Fibrele rapide au diametru aproape dublu în comparație cu fibrele lente.
2. Enzimele care determină eliberarea rapidă de energie din sistemul fosfagenului și din sistemul glicogen-acid lactic sunt de două-trei ori mai active în fibrele rapide comparativ cu fibrele lente, astfel încât puterea maximală care poate fi atinsă de fibrele rapide în decursul unor perioade scurte de timp este de două ori mai mare decât în cazul fibrelor lente.
3. Fibrele lente sunt proiectate în principal pentru rezistență, mai ales pentru producerea de energie pe cale aerobă. Acestea conțin mult mai multe mitocondrii decât fibrele rapide. În plus, aceste fibre conțin mai multă hemoglobină, o proteină asemănătoare hemoglobinei care se combină cu oxigenul din interiorul fibrei musculare; surplusul de mioglobină mărește rata de difuziune a oxigenului prin fibră prin vehicularea oxigenului de pe o moleculă de mioglobină pe următoarea. De asemenea, enzimele sistemului metabolic aerob sunt considerabil mai active în fibrele lente comparativ cu fibrele rapide.
4. Numărul capilarelor este mai mare în apropierea fibrelor lente decât în apropierea fibrelor rapide.

În concluzie, fibrele rapide pot produce cantități mari de energie pentru câteva secunde sau pentru un minut. În schimb, fibrele lente asigură rezistența musculară, generând forța necesară contracțiilor prelungite timp de mai multe minute sau ore.

Diferențele ereditare privind raportul dintre fibrele rapide și fibrele lente în cazul sportivilor. Unii oameni au un număr considerabil mai mare de fibre rapide comparativ cu fibrele lente, iar alții au un număr mai mare de fibre lente; acest lucru ar putea condiționa într-o oarecare măsură abilitățile sportive ale diferiților indivizi. Nu s-a demonstrat că antrenamentul sportiv ar putea schimba proporțiile relative ale fibrelor rapide și lente, oricât de mult și-ar dori un sportiv să dezvolte un tip de alură sau altul. În schimb, se pare că acestea sunt condiționate genetic aproape în întregime, și astfel se poate stabili are domeniu sportiv este mai potrivit pentru fiecare subiect în parte: unii sunt maratoniști înnăscuți; alții sunt sprinteri și săritori înnăscuți. Spre exemplu, tabelul de mai jos cuprinde procentele de fibre rapide și fibre lente ale mușchilor cvadriceps în cazul unor tipuri diferite de sportivi:

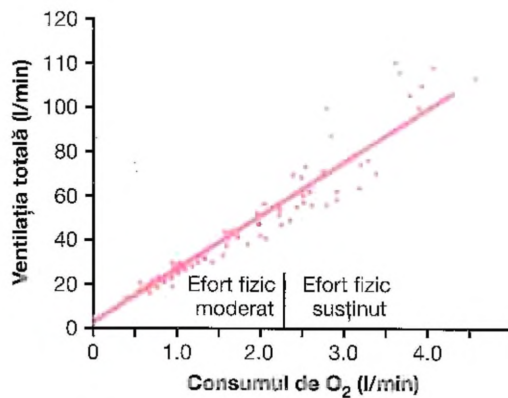


Figura 85-6. Efectul efortului fizic asupra consumului de oxigen și asupra ratei ventilatorii. (Modificat după *Gray JS: Pulmonary Ventilation and Its Physiological Regulation. Springfield, Ill: Charles C Thomas, 1950.)*

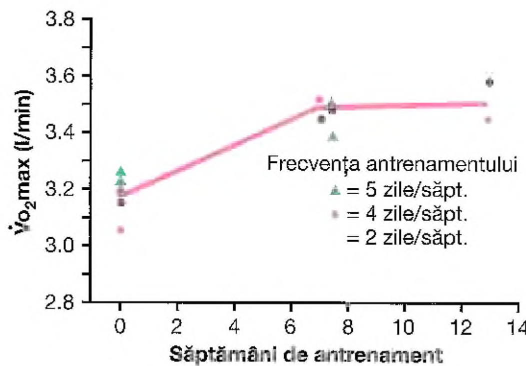


Figura 85-7. Creșterea $\dot{V}O_2$ max în decursul unei perioade de 7-13 săptămâni de antrenament sportiv. (Modificat după *Fox EL: Sports Physiology. Philadelphia: Saunders College Publishing, 1979.)*

	Contracție rapidă	Contracție lentă
Maratoniști	18	82
Înotători	26	74
Bărbați obișnuiți	55	45
Halterofili	55	45
Sprinteri	63	37
Săritori	63	37

Respirația în efortul fizic sportiv

Deși abilitatea respiratorie nu prezintă interes deosebit în sporturile de viteză, aceasta este crucială pentru obținerea performanței maxime în sporturile de rezistență.

Consumul de oxigen și ventilația pulmonară în efortul fizic sportiv. Consumul normal de oxigen al unui bărbat tânăr aflat în repaus este de aproximativ 250 ml/min. Cu toate acestea, în condiții de solicitare maximă, acest consum poate crește aproximativ la nivelurile menționate mai jos:

	ml/min
Bărbat obișnuit neantrenat	3600
Bărbat obișnuit antrenat sportiv	4000
Maratonist	5100

Figura 85-6 reprezintă relația dintre *consumul de oxigen* și *ventilația pulmonară totală* pentru diferite niveluri de efort fizic. După cum era de așteptat, această relație este de tip linar. Atât consumul de oxigen cât și ventilația pulmonară totală cresc de aproximativ 20 de ori în intervalul dintre starea de repaus și efortul de intensitate maximală în cazul unui *sportiv bine antrenat*.

Limitele ventilației pulmonare. Cât de intensă este solicitarea sistemului respirator în timpul unui efort fizic? Răspunsul poate fi dedus din compararea datelor de mai jos în cazul unui bărbat tânăr.

	l/min
Ventilația pulmonară în condiții de efort maxim	100-110
Capacitate respiratorie maximală	150-170

Astfel, capacitatea respiratorie maximală este cu aproape 50% mai mare decât ventilația pulmonară înregistrată în timpul unui efort maximal. Acesta reprezintă un element de siguranță pentru sportivi, oferindu-le un surplus de ventilație care poate deveni necesar în condiții precum: (1) efort fizic la altitudini mari, (2) efort fizic în condiții de temperatură foarte ridicată, și (3) anomalii ale sistemului respirator.

Cel mai important aspect este acela că *sistemul respirator nu reprezintă în mod normal un factor limitant al aprovizionării cu oxigen a mușchilor în timpul metabolismului muscular aerob maximal.* Din cele ce urmează se va vedea că abilitatea inimii de a pompa sângele către mușchi reprezintă de regulă un factor limitant mult mai important.

Efectul antrenamentului asupra $\dot{V}O_2$ max. Abrevierea folosită pentru rata consumului de oxigen în condiții de metabolism aerob maximal este $\dot{V}O_2$ max. **Figura 85-7** prezintă efectul progresiv al antrenamentului sportiv asupra $\dot{V}O_2$ max într-un grup de subiecți fără antrenament prealabil, care încep un antrenament pentru o perioadă de timp de 7-13 săptămâni. Ceea ce surprinde în acest studiu este creșterea de numai 10% a $\dot{V}O_2$ max. Mai mult, frecvența antrenamentului, fie de două ori fie de cinci ori pe săptămână, nu a avut decât un efect minor asupra creșterii $\dot{V}O_2$ max. Însă, după cum s-a subliniat anterior, $\dot{V}O_2$ max în cazul unui maratonist este cu aproximativ 45% mai mare decât în cazul unei persoane neantrenate. Acest $\dot{V}O_2$ max mai mare al maratonistului este parțial condiționat genetic; altfel spus, subiecții care prezintă dimensiuni mai mari ale toracelui raportat la restul dimensiunilor corpului și mușchi respiratori mai puternici sunt maratoniști înnăscuți. Totuși, este foarte posibil ca anii de antrenament să crească $\dot{V}O_2$ max al maratoniștilor cu mai mult decât cei 10% înregistrați în urma experimentelor pe termen scurt de tipul celui ilustrat în **Figura 85-7**.

Capacitatea de difuziune a oxigenului în cazul sportivilor. *Capacitatea de difuziune a oxigenului* măsoară rata la care oxigenul poate difuza din alveolele pulmonare

în sânge. Aceasta se exprimă în *mililitri de oxigen care vor difuza în fiecare minut pentru fiecare milimetru coloană de mercur diferență între presiunea parțială a oxigenului în aerul alveolar și presiunea oxigenului în sângele pulmonar*. Cu alte cuvinte, dacă presiunea parțială a oxigenului în aerul alveolar este de 90 mmHg, cantitatea de oxigen care difuzează prin membrana respiratorie în fiecare minut este egală cu valoarea capacității de difuziune. Valorile de mai jos corespund unor capacități de difuziune diferite:

	ml/min
Subiect nesportiv în repaus	23
Subiect nesportiv în timpul unui efort fizic maximal	48
Patinatori-viteză în timpul unui efort fizic maximal	64
Înotători în timpul unui efort fizic maximal	71
Vâslaș în timpul unui efort fizic maximal	80

Cel mai surprinzător aspect legat de aceste rezultate se referă la creșterea de câteva ori a capacității de difuziune între starea de repaus și starea de efort fizic maximal. Această constatare are la bază faptul că fluxul sangvin prin capilarele pulmonare este încet sau chiar latent în condiții de repaus, pe când în timpul unui efort fizic maximal, creșterea fluxului sangvin pulmonar determină perfuzarea la nivel maxim a tuturor capilarelor pulmonare, asigurând astfel o suprafață mai mare prin care oxigenul poate difuza în sângele capilar pulmonar.

Din aceste rezultate reiese clar că sportivii care necesită cantități de oxigen mai mari pe minut au capacități de difuziune mai mari. Acest lucru este consecința faptului că subiecții care au capacități de difuziune în mod natural mai mari își aleg aceste tipuri de activități sportive, sau schemele de antrenament sunt cele care cresc de fapt capacitatea de difuziune? Răspunsul nu este cunoscut, dar cel mai probabil antrenamentul, mai ales cel de rezistență, joacă un rol important.

Gazele sangvine în timpul unui efort fizic sportiv. Ținând cont de consumul crescut de oxigen al mușchilor în timpul unui efort fizic, s-ar putea presupune că presiunea oxigenului în sângele arterial ar scădea semnificativ în cazul activităților sportive extrem de solicitante și că presiunea dioxidului de carbon în sângele venos ar crește mult peste valorile normale. Totuși, aceste evenimente nu se produc în mod normal. Ambele presiuni rămân cvasinormale, demonstrând abilitatea extremă a sistemului respirator de a asigura aerarea corespunzătoare a sângelui chiar în condiții de efort fizic susținut.

Acest fapt demonstrează un alt aspect important: *nu sunt necesare anomalii ale gazelor sangvine pentru a se produce stimularea respirației în cadrul efortului fizic*. În schimb, respirația este stimulată în timpul unui efort fizic în principal prin mecanisme neurogene, după cum este discutat în Capitolul 42. Această stimulare se produce parțial în urma stimulării directe a centrului respirator de către aceleași impulsuri nervoase care sunt transmise de la creier la mușchi în vederea producerii activității fizice. O altă parte a stimulării se presupune că s-ar datora semnalelor senzitive transmise centrului respirator de la nivelul mușchilor contractați și de la nivelul articulațiilor puse în mișcare. Toată această stimulare suplimentară a respirației este în mod normal suficientă pentru a asigura creșterea ventilației pulmonare aproape de nivelul necesar menținerii gazelor respiratorii – oxigenul și dioxidul de carbon – la valori apropiate de normal.

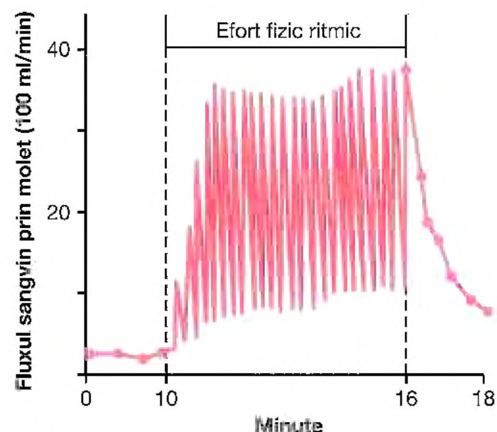


Figura 85-8. Efectele efortului muscular asupra fluxului sangvin la nivelul moletului în timpul unei contracții ritmice puternice. Fluxul sangvin a fost mai redus în timpul contracției decât între contracții. (Reprodus după *Barcroft J, Dornhorst AC: The blood flow through the human calf during rhythmic exercise, J Physiol 109:402, 1949.)*

Efectul fumatului asupra ventilației pulmonare în timpul unui efort fizic sportiv. Este bine știut faptul că fumatul poate reduce "avântul" unui sportiv. Acest lucru este adevărat din mai multe motive. În primul rând, unul dintre efectele nicotinei constă în constricția bronhiolelor terminale ale plămânilor, ceea ce determină creșterea rezistenței la fluxul de aer care intră și iese din plămâni. În al doilea rând, efectele iritative ale fumului inhalat determină creșterea secreției lichidiene la nivelul arborelui bronșic, precum și edemațierea anumitor porțiuni epiteliale bronșice. În al treilea rând, nicotina induce paralizia cililor de pe suprafața celulelor epiteliului respirator care în mod normal se mișcă în mod continuu, îndepărtând excesul de secreții și particule străine din căile respiratorii. Ca rezultat, în căile pulmonare se vor acumula multe reziduuri, ceea ce îngreunează suplimentar respirația. Prin cumularea tuturor acestor efecte, chiar și un fumător modest resimte adesea o dificultate respiratorie în timpul unui efort maximal, iar nivelul de performanță poate fi redus.

Mult mai severe sunt însă efectele fumatului cronic. Sunt puțini fumătorii cronici care nu dezvoltă un grad oarecare de emfizem. În această afecțiunese produc următoarele: (1) bronșită cronică, (2) obstrucția multor bronhiole terminale, și (3) distrugerea multor pereți alveolari. În emfizemul sever, până la patru cincimi din membrana respiratorie pot fi distruse; în această situație, chiar și cel mai mic efort fizic poate determina disfuncție respiratorie. De fapt, mulți dintre pacienții cu emfizem nu pot străbate lungimea unei singure camere fără să nu dezvolte "sete de aer".

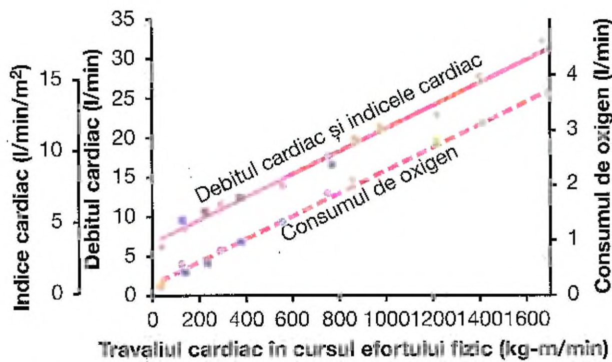


Figura 85-9. Relaţia dintre debitul cardiac şi lucrul mecanic efectuat (*linia continuă*) şi dintre consumul de oxigen şi lucrul mecanic efectuat (*linia întreruptă*) în timpul unor niveluri diferite de efort fizic. Pătratele şi punctele de culori diferite ilustrează date adunate din studii diferite efectuate la subiecţi umani. (Reprodus după *Guyton AC, Jones CE, Coleman TB: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation. Philadeplhia: WB Saunders, 1973.*)

Sistemul cardiovascular în efortul fizic sportiv

Fluxul sangvin muscular. În cadrul efortului fizic sportiv, sistemul cardiovascular trebuie să asigure aportul de oxigen şi alte substanţe nutritive necesare muşchiului în activitate. În acest sens, fluxul sangvin muscular creşte marcat în timpul unui efort fizic. **Figura 85-8** prezintă înregistrarea fluxului sangvin la nivelul moletului timp de 6 minute în cursul unor contracţii intermitente moderate ca intensitate. Se observă nu numai creşterea semnificativă a fluxului – de aproximativ 13 ori – ci şi scăderea fluxului cu fiecare contracţie musculară. Din acest studiu se pot desprinde două concluzii:

1. Procesul contractil propriu-zis determină scăderea temporară a fluxului sangvin muscular deoarece muşchiul scheletic contractat comprimă vasele sangvine intramusculare; prin urmare, contracţiile musculare *tonice* puternice pot produce oboseală musculară rapidă din cauza lipsei unui aport suficient de oxigen şi substanţe nutritive în timpul unei contracţii continue.
2. Fluxul sangvin muscular creşte semnificativ în condiţii de efort fizic. Comparaţia de mai jos ilustrează creşterea maximală de flux sangvin în cazul unui sportiv bine antrenat.

	ml/100 g muşchi/min
Flux sangvin de repaus	3,6
Flux sangvin în timpul unui efort fizic maximal	90

Astfel, fluxul sangvin muscular poate creşte de maxim 25 de ori în timpul celui mai solicitant efort fizic. Aproape jumătate din această creştere este consecinţa vasodilataţiei produse prin acţiunea directă a efectelor creşterii metabolismului muscular, după cum este explicat în Capitolul 21. Restul creşterii este generat de factori multipli, dintre care probabil cel mai important este creşterea moderată a presiunii sângelui arterial în condiţii de efort fizic, de regulă cu aproximativ 30%. Creşterea presiunii forţează circularea unei cantităţi mai mari de sânge prin vase, însă determină şi destinderea pereţilor arteriolari şi reduce astfel suplimentar rezistenţa vasculară. De aceea, o creştere cu 30% a presiunii sanguine poate induce o creştere de peste două ori a fluxului sangvin; aceasta accentuează creşterea marcată a fluxului ca urmare a vasodilataţiei metabolice de cel puţin două ori.

Lucrul mecanic efectuat, consumul de oxigen şi debitul cardiac în efortul fizic sportiv. **Figura 85-9** prezintă relaţiile dintre lucrul mecanic efectuat, consumul de oxigen şi debitul cardiac în timpul unui efort fizic sportiv. Nu este deloc suprinzător faptul că aceşti factori se află în interrelaţie, după cum sugerează funcţiile liniare, deoarece lucrul mecanic dezvoltat în muşchi creşte consumul de oxigen, iar consumul de oxigen determină, la rândul lui, dilatarea vaselor sangvine musculare, ducând la creşterea întoarcerii venoase şi a debitului cardiac. Debitele cardiace tipice la diferite niveluri de efort fizic sunt prezentate în cele ce urmează:

	l/min
Debitul cardiac în cazul unui bărbat tânăr în repaus	5,5
Debitul cardiac maximal în timpul unui efort fizic în cazul unui bărbat neantrenat	23
Debitul cardiac maximal în timpul unui efort fizic în cazul unui maratonist obişnuit de sex masculin	30

Astfel, o persoană obişnuită neantrenată îşi poate mări debitul cardiac mai mult de patru ori, iar un sportiv bine

Tabelul 85-2 Aspecte comparative ale funcţiei cardiace în cazul unui maratonist şi în cazul unei persoane nesportive

	Volum sistolic (ml)	Frecvenţă cardiacă (bătăi/min)
Restin Repaus g		
Nesportiv	75	75
Maratonist	105	50
Valori maxime		
Nesportiv	110	195
Maratonist	162	185

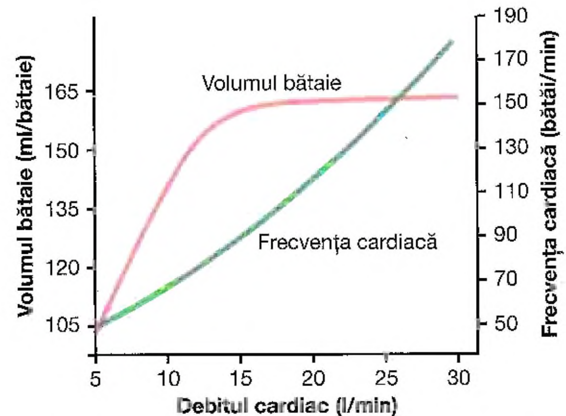


Figura 85-10. Valori aproximative ale volumului sistolic şi ale frecvenţei cardiace la diferite valori ale debitului cardiac în cazul unui maratonist.

antrenat de aproximativ șase ori. (În câteva cazuri de maratoniști, s-au cuantificat debite cardiace de 35-40 l/min, adică de șapte-opt ori mai mari decât debitul normal de repaus.)

Efectul antrenamentului asupra hipertrofiei cardiace și asupra debitului cardiac. Din datele prezentate anterior rezultă că maratoniștii pot înregistra debite cardiace maximale cu aproximativ 40% mai mari decât cele înregistrate în cazul persoanelor neantrenate. Acest fapt este în principal consecința faptului că în cazul maratoniștilor cavitățile cordului se măresc cu aproximativ 40%; pe lângă această mărire a cavităților cordului, și masa cardiacă se mărește cu 40% sau chiar mai mult. Așadar, nu doar mușchii scheletici se hipertrofiază în cadrul antrenamentului sportiv, ci și miocardul. Totuși, mărirea inimii și a capacității contractile a acesteia se produc aproape numai în cazul antrenamentelor de rezistență, nu și în cele de viteză.

Deși inima unui maratonist este considerată mai mare decât inima unei persoane obișnuite, debitul cardiac de repaus este aproximativ același. Totuși, acest debit cardiac normal este produs de un volum sistolic crescut la frecvență cardiacă scăzută. **Tabelul 85-2** compară volumele sistolice și frecvențele cardiace în cazul unei persoane neantrenate și în cazul unui maratonist.

În concluzie, eficiența de pompă a fiecărei contracții cardiace este cu 40-50% mai mare în cazul unui sportiv bine antrenat comparativ cu o persoană neantrenată, însă există o scădere corespunzătoare a frecvenței cardiace în condiții de repaus.

Rolul volumului sistolic și al frecvenței cardiace în creșterea debitului cardiac. **Figura 85-10** prezintă modificările aproximative ale volumului sistolic și ale frecvenței cardiace pe măsura creșterii debitului cardiac de la o valoare de repaus de aproximativ 5,5 l/min până la 30 l/min în cazul unui maratonist. *Volumul sistolic* crește de la 105 la 162 mililitri, adică cu aproximativ 50%, în timp ce frecvența cardiacă se mărește de la 50 la 185 bătăi/min, adică o creștere de 270%. Așadar, creșterea frecvenței cardiace este responsabilă de o parte mult mai mare din creșterea debitului cardiac spre deosebire de creșterea volumului sistolic în timpului unui efort fizic extrem de solicitant. În mod normal, volumul sistolic atinge nivelul maxim când debitul cardiac ajunge abia la jumătatea valorii sale maxime. Orice creștere suplimentară a debitului cardiac se poate produce doar prin creșterea frecvenței cardiace.

Relația între performanța cardiovasculară și VO_2 max. În timpul unui efort fizic maximal, atât frecvența inimii cât și volumul sistolic ajung la 95% din valorile lor maxime. Având în vedere că debitul cardiac este egal cu *produsul* dintre volumul sistolic și frecvența cardiacă, se poate calcula că debitul cardiac are 90% din valoarea maximă pe care subiectul o poate atinge. Acest lucru contrastează cu nivelul de aproximativ 65% din valoarea maximă în cazul ventilației pulmonare. Prin urmare, se poate deduce ușor că sistemul cardiovascular este în mod normal un factor limitant mult mai puternic al VO_2 max comparativ cu sistemul respirator, având în vedere că utilizarea oxigenului de către organism nu poate niciodată să depășească rata la care sistemul cardiovascular transportă oxigenul la țesuturi.

Din acest motiv, se afirmă frecvent că nivelul performanței sportive care poate fi atins de către un maratonist depinde în principal de capacitatea performantă a inimii, deoarece inima reprezintă cea mai limitantă verigă în asigurarea unui aport adecvat de oxigen pentru mușchiul în activitate. De aceea, diferența de 40% în creșterea debitului cardiac al unui maratonist comparativ cu un bărbat obișnuit neantrenat este probabil cel mai important beneficiu fiziologic al programului de antrenament al maratonistului.

Efectul patologiei cardiace și al vârstei înaintate asupra performanței sportive. Din cauza limitării critice pe care sistemul cardiovascular o exercită asupra performanței maximale în sporturile de rezistență, se poate deduce ușor că orice afecțiune cardiacă în măsură să reducă debitul cardiac maximal va genera o reducere corespunzătoare a puterii musculare la nivelul întregului corp. Așadar, o persoană cu insuficiență cardiacă congestivă adesea abia poate atinge puterea musculară necesară coborârii din pat, cu atât mai dificilă fiind deplasarea de-a lungul camerei.

Debitul cardiac maxim al persoanelor vârstnice este considerabil redus – între vârsta de 18 și 80 de ani se înregistrează o scădere de până la 50% a acestuia. De asemenea, există o reducere și mai semnificativă a capacității respiratorii maxime. Din aceste motive, ținând cont și de reducerea masei musculaturii scheletice, puterea musculară maximală este semnificativ redusă la vârste înaintate.

Căldura corporală în efortul fizic sportiv

Aproape întreaga energie degajată în urma metabolizării substanțelor nutritive este transformată în final în căldură. Acest fapt este valabil chiar și în cazul energiei care determină contracția musculară, din următoarele motive. În primul rând, eficiența maximă a conversiei energiei substanțelor nutritive în activitatea musculară este, în cele mai bune condiții, de numai 20-25%; restul energiei din substanțele nutritive este transformat în căldură în cursul reacțiilor chimice intracelulare. În al doilea rând, aproape toată energia care este transformată în activitate musculară devine tot căldură corporală, deoarece toată această energie cu excepția unei mici părți este folosită pentru (1) învingerea rezistenței vâscoase la mișcarea mușchilor și a articulațiilor, (2) învingerea frecării sângelui de vasele prin care curge, și (3) alte efecte similare – toate transformă energia contractilă musculară în căldură.

Astfel, cunoscând faptul că întregul consum de oxigen al organismului poate crește de 20 de ori în cazul unui sportiv bine antrenat, și că întreaga cantitate de căldură degajată din organism este aproape corespunzătoare cantității de oxigen consumate (după cum se menționează în Capitolul 73), se poate deduce ușor faptul că la nivelul țesuturilor interne ale corpului sunt "injectate" cantități enorme de căldură în timpul unor activități sportive de rezistență. În condițiile în care există o rată crescută a fluxului termic la nivelul organismului, într-o zi toridă și umedă care împiedică termoliza prin mecanism perspirant, sportivul poate suferi o afecțiune severă și uneori letală, numită *șoc hipertermic*.

Șocul hipertermic. În cursul activităților sportive de rezistență, chiar în condiții de mediu normale, temperatura corporală crește adesea peste nivelul normal de 37° (98,6°F) și poate ajunge la 40°C (102°-103°F). În condiții toride și de umezeală, sau când există exces de îmbrăcăminte, temperatura corporală propriu-zisă devine distructivă pentru celulele țesuturilor, în special pentru celulele cerebrale. Când se întâmplă acest lucru, încep să apară numeroase simptome, incluzând oboseală extremă, epuizare, cefalee, amețeală, greață, transpirații profuze, confuzie, mers clătinat, colaps și inconștiență.

Acest ansamblu de manifestări se numește *șoc hipertermic*, iar în absența instituirii imediate a tratamentului poate provoca decesul. De fapt, deși persoana încetează efortul fizic, temperatura nu poate scădea pur și simplu. Una dintre explicații constă în faptul că la aceste temperaturi ridicate mecanismul reglator termic devine el însuși insuficient (a se vedea Capitolul 74). A doua explicație se referă la faptul că în șocul hipertermic temperatura foarte ridicată determină dublarea ratelor reacțiilor chimice intracelulare, producând degajarea unei cantități și mai mari de căldură.

Tratamentul șocului hipertermic constă în scăderea temperaturii corpului cât mai rapid posibil. Cea mai practică metodă utilizată în acest scop este îndepărtarea hainelor în totalitate, menținerea unui duș de apă rece pe toată suprafața corporală sau udarea cu un burete a corpului în mod continuu și aplicarea unui curent de aer deasupra corpului cu ajutorul unui ventilator. Experimentele au arătat că acest tratament poate reduce temperatura la fel de repede sau aproape la fel de repede ca oricare alt procedeu, deși unii clinicieni preferă imersia corpului în apă conținând cuburi de gheață, dacă aceasta este disponibilă.

Fluidele organismului și clorura de sodiu în efortul fizic sportiv

La sportivii participanți la competiții de rezistență în condiții toride și de umezeală, s-a înregistrat o scădere în greutate de până la 2,268-4,536 kg în decurs de o oră. Practic, toată această scădere în greutate rezultă în urma sudorației. O sudorație suficient de mare pentru a produce scăderea greutății corporale cu numai 3% poate reduce semnificativ performanța persoanei în cauză, iar o scădere rapidă în greutate cu 5-10% poate fi severă, determinând crampe musculare, greață și alte efecte. De aceea este esențială înlocuirea pierderilor lichidiene.

Înlocuirea clorurii de sodiu și a potasiului. Sudorația conține cantități mari de clorură de sodiu, motiv pentru care s-a afirmat mult timp că toți sportivii ar trebui să primească tablete de sare (clorură de sodiu) în cazul efectuării unui efort fizic în zile toride și umede. Însă utilizarea exagerată a tabletelor de sare a avut în egală măsură și efecte nefavorabile. Mai mult, dacă un sportiv se adaptează la căldură prin creșterea progresivă a expunerii la căldură timp de 1-2 săptămâni, nu prin desfășurarea unui efort sportiv maximal din prima zi, glandele sudoripare se vor adapta, astfel încât cantitatea de sare pierdută prin sudorație va scădea la o fracțiune din cantitatea pierdută înaintea aclimatizării. Această aclimatizare a glandelor sudoripare se produce ca urmare a creșterii secreției de aldosteron la nivelul corticosuprarenalei. La rândul lui, aldosteronul acționează direct asupra glandelor sudoripare, crescând reabsorbția clorurii de sodiu din sudorație înainte ca aceasta să ajungă din canalele glandelor sudoripare la suprafața tegumentului. Odată produsă aclimatizarea sportivului, rareori este necesară administrarea de suplimente de sodiu în timpul competițiilor sportive.

Hiponatremia (concentrație plasmatică scăzută de sodiu) asociată efortului poate să apară după un efort fizic. De fapt, hiponatremia severă poate fi o cauză importantă de deces la atleții de anduranță. După cum s-a precizat și în Capitolul 25, hiponatremia severă poate cauza edem tisular, în special la nivel cerebral, care poate fi letal. La persoanele care prezintă hiponatremie cu potențial letal după un efort fizic intens, cauza principală nu este pierderea sodiului prin sudorație; de fapt, hiponatremia se datorează ingestiei de fluide hipotone (apă sau băuturi sportive cu o concentrație de sodiu mai mică de 18 mmol/l) în condițiile unor pierderi excesive de lichide prin sudorație, urină și alte pierderi insensibile de lichide (în special pe cale respiratorie). Acest consum excesiv de fluide este indus de senzația de sete, dar poate fi și un comportament condiționat ce se bazează pe recomandările ingestiei de fluide în timpul efortului fizic pentru a evita deshidratarea. Cantități mari de apă sunt puse la dispoziția sportivilor în timpul maratoanelor, triatloanelor și altor evenimente sportive de care implică efort de anduranță.

Experiența unităților militare expuse unor eforturi fizice extreme în deșert a demonstrat o altă problemă legată de concentrația electroliților – pierderile de potasiu. În parte, pierderile de potasiu apar din cauza creșterii secreției de aldosteron în contextul adaptării la căldură, ceea ce determină creșterea pierderilor de potasiu atât prin urină cât și prin sudorație. Toate aceste constatări au dus la crearea unor suplimente lichidiene destinate sportivilor ce conțin cantități bine proporționate de potasiu și sodiu, de regulă sub forma sucurilor de fructe.

Medicamentele și sportivii

Fără a detalia excesiv acest subiect, vor fi prezentate efectele unora dintre medicamente asupra sportivilor.

În primul rând, există multe persoane care consideră că performanța sportivă poate fi crescută de *cafeină*. Într-un experiment efectuat pe un maratonist, timpul de parcurgere a cursei a scăzut cu 7% în urma folosirii judicioase a cafeinei în cantități similare celor existente în trei cești de cafea. Cu toate acestea, alte experimente nu au confirmat existența vreunui avantaj al cafeinei, lăsând deschisă discuția pe marginea acestui subiect.

În al doilea rând, folosirea *hormonilor sexuali masculini (androgeni)* sau a altor steroizi anabolizanți în scopul creșterii forței musculare determină indiscutabil creșterea performanței sportive în anumite condiții, mai ales la femei dar chiar și la bărbați. Dar steroizii anabolizanți cresc semnificativ și riscul leziunilor cardiovasculare deoarece produc adesea hipertensiune, scăderea lipoproteinelor cu densitate mare din sânge, și creșterea lipoproteinelor cu densitate mică, toate aceste efecte favorizând infarctul miocardic și accidentul vascular cerebral.

În cazul bărbaților, tratamentul cu orice tip de hormoni sexuali determină scăderea funcției testiculare, atât prin scăderea producerii de spermă cât și prin scăderea secrețiilor fiziologice de testosteron, având efecte reziduale cu durată de cel puțin câteva luni sau posibil chiar pe termen nedefinit. În cazul femeilor, apar efecte și mai redutabile, având în vedere absența adaptării la hormonii sexuali masculini – pilogeneză facială, îngroșarea vocii, tegumente eritrozice și sistarea menstruațiilor.

Alte medicamente, cum ar fi *amfetaminele* și *cocaina*, sunt cunoscute pentru capacitatea lor de a crește performanța sportivă. Este foarte adevărat însă că folosirea prelungită a acestor medicamente poate produce deteriorarea performanței. Mai mult, experimentele efectuate nu au probat valoarea efectivă a acestor droguri în afara efectului stimulant psihic. Se cunosc cazuri de sportivi care au decedat în timpul unor competiții sportive ca urmare a interacțiunii dintre aceste medicamente și norepinefrina și epinefrina eliberate de către sistemul nervos simpatic în condiții de efort fizic. O posibilă cauză a decesului în aceste cazuri este supraexcitabilitatea inimii, care determină fibrilație ventriculară, o disfuncție cardiacă letală în decurs de câteva secunde.

Condiția fizică bună prelungește viața

Numeroase studii au arătat că persoanele care își păstrează o condiție fizică bună, folosind scheme judicioase de efort fizic și control al greutății, beneficiază de o durată de viață mai mare. Cu precădere la vârste cuprinse între 50 și 70 ani, studiile efectuate au indicat o mortalitate de trei ori mai redusă în cazul subiecților cu o condiție fizică bună comparativ cu subiecții a căror condiție fizică este precară.

Care este motivul pentru care condiția fizică bună prelungește viața? În cele ce urmează sunt prezentate două dintre cele mai evidente motive.

În primul rând, condiția fizică bună și controlul greutății reduc semnificativ incidența patologiei cardiovasculare. Acest lucru se explică prin: (1) menținerea presiunii sângelui la valori moderat scăzute și (2) reducerea colesterolului și a lipoproteinelor cu densitate mică din sânge și creșterea lipoproteinelor cu densitate mare. După cum s-a subliniat și anterior, aceste modificări acționează împreună în sensul scăderii incidenței infarctului miocardic și a accidentelor vasculare cerebrale ischemice.

În al doilea rând, și probabil la fel de important, o persoană care prezintă o condiție fizică bună dispune de mai multe rezerve la care poate apela în situații de boală. Spre exemplu, sistemul respirator al unei persoane de 80 de ani care are o condiție fizică precară poate limita aportul de oxigen la maxim 1 l/min; acest lucru înseamnă o *rezervă respiratorie de maxim trei sau patru ori mai mare*. Însă, o persoană vârstnică cu o condiție fizică bună poate avea o rezervă respiratorie dublă. Acest lucru este deosebit de important pentru supraviețuire când o persoană vârstnică dezvoltă o pneumonie care poate necesita rapid utilizarea tuturor rezervelor respiratorii. În plus, abilitatea de creștere a debitului cardiac în situații limită ("rezerva inimii") este adesea cu 50% mai mare în cazul vârstnicului cu o condiție fizică bună, decât în cazul vârstnicului cu o condiție fizică precară.

Exercițiul fizic și condiția fizică bună reduc de asemenea riscul bolilor metabolice cronice severe asociate cu obezitatea, precum rezistența la insulină și diabetul zaharat de tip 2. S-a demonstrat că exercițiul fizic moderat, chiar și în absența unei pierderi semnificative în greutate, determină o ameliorare a sensibilității la insulină și reduce (în unele cazuri chiar elimină) necesitatea tratamentului cu insulină a pacienților cu diabet zaharat de tip 2.

Condiția fizică bună reduce de asemenea riscul dezvoltării unor tipuri de cancer, incluzând cancerul de sân, cancerul de prostată și cancerul de colon. Multe dintre efectele benefice ale exercițiului fizic sunt corelate cu o reducere a obezității. Totuși, studiile experimentale pe animale și studiile la om au demonstrat că exercițiul fizic constant reduce riscul pentru multe boli cronice, prin mecanisme care nu sunt pe deplin deslușite, însă care sunt, până la un anumit punct, independente de pierderea în greutate și de adipozitatea scăzută.

Bibliografie

Allen DG, Lamb GD, Westerblad H: Skeletal muscle fatigue: cellular mechanisms. Physiol Rev 88:287, 2008.

Booth FW, Laye MJ, Roberts MD: Lifetime sedentary living accelerates some aspects of secondary aging. J Appl Physiol 111:1497, 2011.

Casey DP, Joyner MJ: Compensatory vasodilatation during hypoxic exercise: mechanisms responsible for matching oxygen supply to demand. J Physiol 590:6321, 2012.

González-Alonso J: Human thermoregulation and the cardiovascular system. Exp Physiol 97:340, 2012.

Joyner MJ, Green DJ: Exercise protects the cardiovascular system: effects beyond traditional risk factors. J Physiol 587:5551, 2009.

Kent-Braun JA, Fitts RH, Christie A: Skeletal muscle fatigue. Compr Physiol 2:997, 2012.

Lavie CJ, McAuley PA, Church TS, et al: Obesity and cardiovascular diseases: implications regarding fitness, fatness, and severity in the obesity paradox. J Am Coll Cardiol 63:1345, 2014.

Powers SK, Jackson MJ: Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production. Physiol Rev 88:1243, 2008.

Powers SK, Smuder AJ, Kavazis AN, Quindry JC: Mechanisms of exercise-induced cardioprotection. Physiology (Bethesda) 29:27, 2014.

Rosner MH: Exercise-associated hyponatremia. Semin Nephrol 29: 271, 2009.

Sandri M: Signaling in muscle atrophy and hypertrophy. Physiology (Bethesda) 23:160, 2008.

Schiaffino S, Dyar KA, Ciciliot S, et al: Mechanisms regulating skeletal muscle growth and atrophy. FEBS J 280:4294, 2013.

Seals DR, Edward F: Adolph Distinguished Lecture: the remarkable anti-aging effects of aerobic exercise on systemic arteries. J Appl Physiol 117:425, 2014.

Thompson D, Karpe F, Lafontan M, Frayn K: Physical activity and exercise in the regulation of human adipose tissue physiology. Physiol Rev 92:157, 2012.

Index

Numerele paginilor urmate de "f" indică figuri, iar cele urmate de "t" indică tabele.

A

B

C

D

E

F

G

I

Î

J

K

L

M

P

R

S

Ț